

**DER MYOKARDIALE ENERGIE- UND
ELEKTROLYTSTOFFWECHSEL
KONSERVIERTER HERZEN NACH
HYPOTHERMER LAGERUNG UND PERFUSION**

Peter Theobald

—
1975
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546706_0037

AUS DER ABTEILUNG FÜR HERZCHIRURGIE
AN DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. W. Klinger

DER MYOKARDIALE ENERGIE- UND ELEKTROLYTSTOFFWECHSEL
KONSERVIERTER HERZEN NACH HYPOTHERMER
LAGERUNG UND PERFUSION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Theobald
aus München

München 1975



Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Sebening
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Kliner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1975

Meiner Frau Evi
in Liebe gewidmet

INHALT

A. EINLEITUNG

B. METHODIK

I. Operationstechnik und Konservierungsmethoden

1. Organgewinnung
2. Konservierung durch Perfusion
3. Konservierung durch Lagerung

II. Reperfusion

1. Perfusionskammer
2. Meß- und Registriertechnik

III. Gewebsgewinnung

IV. Bestimmungsmethoden

1. Bestimmung der Metabolite
2. Bestimmung des Wasser- und Elektrolytgehaltes

V. Statistische Auswertung

VI. Einteilung in Versuchsgruppen

C. ERGEBNISSE

I. Elektrolyt- und Wassergehalt des Myokards vor und nach 4stündiger Konservierung bei 20° C

II. Metabolitveränderungen durch 4stündige hypotherme Konservierung

III. Wasser- und Elektrolytgehalte in der parabiologischen Perfusion

IV. Metabolitveränderungen in der parabiologischen Perfusion

V. Ekg-Auswertung

D. DISKUSSION

I. Biochemische Grundlagen

II. Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt durch hypotherme Lagerung und Perfusion

III. Energiestoffwechsel und Glykolyse während hypothermer Konservierung

IV. Erholungsfähigkeit nach 4stündiger hypothermer Konservierung

V. Elektrokardiogramm

VI. Beurteilung der einzelnen Gruppen

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATUR

G. LEBENSLAUF

A. EINLEITUNG

Bei der Konservierung des Herzens sind die gleichen Schwierigkeiten zu bewältigen, wie bei der Konservierung anderer Organe.

Die besondere Problematik der Herzkonservierung liegt darin, daß nach Transplantation des Organes lange Erholungszeiten nicht in Kauf genommen werden können. Dies gilt zumindest so lange, wie eine vorübergehende postoperative Herzinsuffizienz noch nicht durch eine prolongierte assistierte Zirkulation überbrückt werden kann.

Es ist also nach einem Konservierungsverfahren zu suchen, das während der Lagerung zu den geringsten Veränderungen im Myokard führt und damit die günstigsten Voraussetzungen für eine rasche funktionelle Erholung schafft.

Die Senkung des Stoffwechselbedarfs durch tiefe Hypothermie bietet sich als einfachste Möglichkeit an (70, 74, 81, 82, 110, 122, 124).

Durch chemisch-pharmakologische Modifizierung der Konservierungslösung, wie eine Kardioplegie durch Zusatz von Kaliumchlorid oder Membranstabilisierung durch extrazellulären Natriumentzug und Lokalanästhetika läßt sich quantitativ eine geringfügige Verbesserung erzielen.

Für kurzfristige Stilllegung des Herzens in situ während chirurgischer Eingriffe haben sich derartige Verfahren bereits klinisch bewährt.

In keinem Fall kann jedoch der Substratbedarf soweit gesenkt werden, daß allein die Energiebereitstellung aus der anaeroben Glykolyse zur Erhaltung normaler Gewebskonzentrationen an energiereichen Substraten ausreicht. Auf verschiedene Weisen wird versucht, dieses Energiedefizit während der Konservierung zu decken. Perfusion der Koronararterien (57, 97) oder Oxygenierung in einer Überdruckkammer bieten sich an (15, 39, 48, 58, 80, 85, 86, 116, 137). Einen Sonderfall stellt die Konservierung durch vorübergehende Transplantation auf einen Zwischenwirt dar (25).

In der Praxis wird nun von den meisten Arbeitsgruppen versucht, durch

eine günstige Kombination dieser grundsätzlichen Möglichkeiten zu einem brauchbaren Verfahren zu kommen (Übersichtsarbeiten: 48, 125, 126).

Auch die hier beschriebenen Untersuchungen zielen auf eine vergleichende Beurteilung einzelner Konservierungsverfahren ab.

Eine weitere Schwierigkeit, die sich experimentellen Untersuchungen zur Konservierbarkeit des Herzens stellt, ist die Beurteilung des Erfolges der Konservierung.

Nur die orthotope Herztransplantation erlaubt eine endgültige Aussage über den Wert einer Methode. Für systematische Untersuchungen ist sie jedoch aus mehreren Gründen unbrauchbar: sie verlangt einen großen personellen und apparativen Aufwand, den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, und ist bei den meisten Versuchstieren mit einer so hohen primären Letalität behaftet, daß statistisch gesicherte Aussagen erst bei sehr großen Versuchsserien möglich wären.

Dagegen ist die heterotope Transplantation leichter durchführbar und eignet sich gut für Stoffwechseluntersuchungen, erlaubt aber keine funktionelle Beurteilung des transplantierten Organs.

Zur Funktionstestung in vitro wurden verschiedene Kreislaufmodelle und modifizierte Herz-Lungen-Präparate vorgeschlagen. Diese Verfahren erlauben zwar die Messung funktioneller Parameter der Herzdynamik, sind jedoch mit den Nachteilen aller isolierter Organpräparationen belastet und stellen letzten Endes eine Fortsetzung der Konservierung mit anderen Mitteln dar.

Auf Grund der geschilderten Schwierigkeiten wurde für diese Arbeit ein Modell der Herzkonservierung an der Ratte entwickelt, das systematische Untersuchungen des Herzstoffwechsels an großen homogenen Serien erlaubt. Zur Prüfung der Erholungsfähigkeit bedienen wir uns einer Modifikation der heterotopen Transplantation, nämlich der parabiotischen Perfusion von den Halsgefäßen eines allogenen Wirtes. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war ein Vergleich verschiedener Lagerungs- und Perfusionsmethoden in tiefer Hypothermie.

Zur Beurteilung wurden am Ende der Konservierung und nach verschie-

denen Erholungszeiten Substrate des Energie- und Elektrolytstoffwechsels im Herzmuskelgewebe bestimmt.

B. METHODIK

I. Operationstechnik und Konservierungsmethoden

Als Versuchstiere dienten männliche Sprague-Dawley Ratten von 300 ± 40 g Körpergewicht. Die Tiere wurden mit einer einmaligen Dosis von Chloralhydrat (360 mg/kg KG) intraperitoneal narkotisiert. Die Gerinnungshemmung erfolgte durch 4 mg/kg KG Heparin.

1. Organgewinnung

Die Organspendertiere wurden nach Tracheotomie und maschineller Beatmung durch parasternale Thorakotomie eröffnet. Nach Darstellung des Aortenbogens einschließlich der Kopfgefäße und der Arteria pulmonalis wurde in die Aorta ascendens über die Arteria carotis dextra eine Kanüle gelegt. Nach Ligatur der Aorta proximal vom Abgang des linken Kopfgefäßes und Eröffnung der Arteria pulmonalis wurde das Herz unter offener Durchtrennung aller zu- und abführenden Gefäße entnommen. Die Präparation beanspruchte eine Zeit von 10 ± 2 Minuten.

Genau 45 Sekunden nach Unterbrechung des Koronarkreislaufes erfolgte die hypotherme Vorperfusion mit 5 ml Ringerlösung von 2°C unter einem Druck von 65 mmHg über die Aortenkanüle. Der Zweck dieser Maßnahme war die sofortige Stilllegung des Herzens durch Abkühlung auf die spätere Konservierungstemperatur und die Ausschwemmung des Koronarblutes. Im Anschluß daran wurden die Herzen den verschiedenen Konservierungsmethoden zugeführt.

2. Konservierung durch Perfusion

Die 4stündige Perfusion erfolgte über dieselbe Aortenkanüle wie die initiale Auswaschperfusion. Als Perfusionsflüssigkeit diente Ringerlösung, die in einem Reservoir je nach Versuchsgruppe mit Sauerstoff oder Stickstoff äquilibriert wurde.

Eine weitere Variation ergab sich durch den Zusatz von 3 % Dextran¹⁾₄₀ zur Ringerlösung.

Die Abkühlung der Lösung erfolgte in einem Wärmeaustauscher im Eisbad, wobei sich die Temperatur konstant auf 2 - 3°C einstellte.

Der Perfusionsdruck wurde von der hydrostatisch wirksamen Höhendifferenz zwischen Lösungsspiegel im Vorratsgefäß und dem Herzen erzeugt. Sie betrug 50 cm Wassersäule.

3. Konservierung durch Lagerung

Die Herzen der anaeroben Lagerungsgruppe wurden nach der Auswaschperfusion 4 Stunden in eisgekühlter Ringerlösung aufbewahrt.

Die aerobe Lagerung der Herzen erfolgte in einer Druckkammer. Zur Kühlung diente auch hier ein Eiswasserbad. Der erwünschte Sauerstoffüberdruck von 3 atm wurde innerhalb von 3 Minuten erreicht und bei Versuchsende ebenso langsam abgelassen. Zur Sicherung einer konstanten Temperatur wurde die Kammer überdies in einen Kühlraum eingebracht. Druck und Temperatur wurden während der Lagerungszeit viertelstündlich kontrolliert.

II. Reperfusion

1. Perfusionskammer

Um die Reversibilität der während der Konservierung aufgetretenen Veränderungen im Metabolit- und Elektrolytstoffwechsel zu untersuchen, wurde ein Modell entwickelt, das es erlaubte, die vorbehandelten Herzen durch Perfusion mit oxigeniertem Vollblut wiederzubeleben. Abbildung 1 zeigt die von uns entwickelte Plexiglaskammer, in der die Herzen nach der Konservierung von einem zweiten Tier je nach Versuchs-

1) Reinsubstanz der Fa. Knoll, Ludwigshafen

gruppe 15, 30 und 45 Minuten parabiologisch perfundiert wurden.

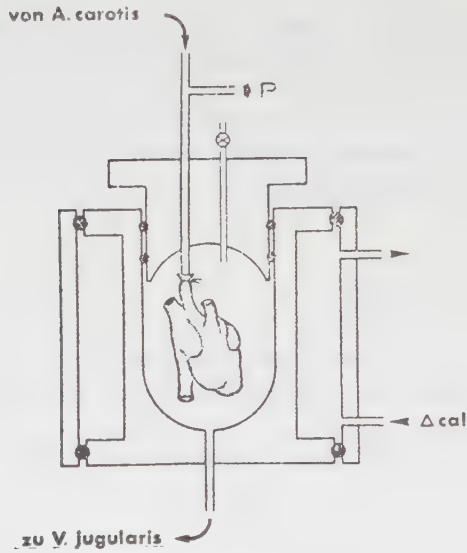


Abb. 1: Kammer zu parabiologischen Perfusion
(Einzelheiten s. Text)

Dabei ist die Aorta des isolierten Organs über einen Stutzen im Deckel der Kammer, der in einen Katheter mündet, mit der Arteria carotis des Wirtes verbunden. Der linke Ventrikel wurde punktiert, um einer Überdehnung vorzubeugen.

Der Auslaß der Kammer ist über einen zweiten Katheter mit der Vena jugularis des Tieres verbunden, so daß nach Entlüften eine geschlossene extrakorporale Zirkulation besteht. Das leerschlagende Herz schwimmt dabei in seinem eigenen Koronarvenenblut, das aus dem rechten Vorhof frei ausströmen kann.

Das Füllvolumen des gesamten Systems betrug 5 ml. Eine doppelte Wandung erlaubte die Temperierung der Kammer auf 37° C. Zur Füllung

wurde ein Blutersatzmittel ²⁾ verwendet.

2. Meß- und Registriertechnik

Der Perfusionsdruck wurde seiteständig an der arteriellen Kanüle über einen Druckwandler ³⁾ auf einer Trägerfrequenzbrücke ⁴⁾ gemessen. Das Ekg wurde von den arteriellen und venösen Kanülen in Herzlängsachse abgeleitet und zusammen mit dem Perfusionsdruck von einem Zweikanal-registriergerät ⁵⁾ kontinuierlich aufgezeichnet.

III. Gewebsgewinnung

Am Ende der einzelnen Versuche wurden die Herzen bei fortgesetzter Perfusion über flüssigem Stickstoff an der Vorhof-Kammer-Grenze durchschnitten, sodaß die herabfallende Ventrikelmuskulatur in weniger als 0,5 Sekunden durch Gefrierstop fixiert wurde.

IV. Bestimmungsmethoden

1. Bestimmung der Metabolite

Zur Bestimmung der Metabolite wurde die gefrorene Ventrikelmuskulatur von anhaftenden Blut- oder Perfusionslösungsresten befreit, unter flüssigem Stickstoff gemörsert, mit dem zehnfachen Volumen 6,6%iger Perchlorsäure enteiweißt und homogenisiert. Im neutralen Überstand wurden mit enzymatisch-optischen Methoden (8) folgende Metabolite des aeroben und anaeroben Energiestoffwechsels bestimmt: Kreatinphosphat (KrP), Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP), Brenztraubensäure (BTS) und Milchsäure (MS).

2) Gelifundol, Fa. Biotest, Frankfurt/Main

3) P 23 DB, Statham Instruments, Puerto Rico

4) Fa. Hellige, Freiburg i. Br.

5) Fa. F. Schwarzer, München

2. Bestimmung des Wasser- und Elektrolytgehaltes

Für die Bestimmung des Wasser- und Elektrolytgehaltes wurde die Methode nach BURCK (18) und STAIB (117) modifiziert (26):

Unter flüssigem Stickstoff wird ein ca. 100 mg schweres Gewebsstück abgesprengt, von anhaftenden Blutresten befreit und sofort in einem Glaskolben aus Duranglas mit eingeschliffenem Stopfen gewogen.

Aus dem vorherbestimmten Leergewicht und dem Gewicht des Kolbens mit Einwaage berechnet sich das Frischgewicht (FG). Die Proben wurden dann bis zur Gewichtskonstanz nach 48 Stunden bei 110°C getrocknet. Nach erneuter sofortiger Wägung zur Bestimmung des Trockengewichtes (TG) wurden die Proben in denselben Kolben mit 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure bei ca. 180°C verascht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden zur Oxidation des freigewordenen Kohlenstoffes 3 Tropfen Perhydrol zugesetzt und erneut 5 Minuten erhitzt. Dieser Vorgang wurde wiederholt. Nach abermaligem Abkühlen wurde mit Aqua bidestillata bis zur Eichmarke bei 20 ml aufgefüllt und der Natrium- und Kaliumgehalt bei 589 bzw. 767 nm direkt bei Zimmertemperatur flammenphotometrisch ⁶⁾ bestimmt.

Gemessen wurde gegen eine Standardlösung folgender Zusammensetzung:

0,5 mVal/l Na^+ (= 29,22 mg/l NaCl) und 0,5 mVal/l K^+ (= 37,28 mg/l KCl) und 25 ml/l H_2SO_4 konz.

Der Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure zum Standard war notwendig, um eine der Meßprobe gleiche Viskosität zu erreichen und so die Leistung des Zerstäubers bei Meß- und Standardlösung gleichzuhalten (26). Die Emission der Standardlösung wurde 100 % gleichgesetzt.

Der Wassergehalt läßt sich nach der Gleichung

$$\text{H}_2\text{O}(\% \text{FG}) = 100 (\text{FG} - \text{TG}) \text{ FG}^{-1}$$

berechnen.

⁶⁾ Photometer Eppendorf, Netheler u. Hinz, Hamburg

Für die Berechnung der Na^+ - bzw. K^+ -Gehalte gilt die Gleichung:

$$\text{Gehalt (mVal} \times \text{kg}^{-1}) = \text{Emission (in \% v. Standard)} \times \frac{\text{Einwaage (mg}^{-1})}{\times 100^{-1}}$$

V. Statistik

Berechnet wurden der Mittelwert, der mittlere Fehler des Mittelwertes und die statistische Signifikanz durch den t-Test nach STUDENT.

VI. Einteilung in Versuchsgruppen

Gruppe A: Nullwerte: Diese Herzen wurden nach dem allen Gruppen gleichen operativen Vorgehen ohne Auswaschperfusion sofort durch Gefrierstop fixiert.

Gruppe B: Abkühlkontrollen: Gefrierstop nach Auswaschperfusion mit 5 ml Ringerlösung von 2°C .

Gruppe C: Konservierung: (im Anschluß an Auswaschperfusion)

- I. Anaerobe Lagerung, 4 Stunden bei 2°C
- II. Aerobe Lagerung, 4 Stunden bei 2°C bei 3 atm Sauerstoff
- III. Anaerobe Perfusion, 4 Stunden bei 2°C
- IV. Aerobe Perfusion, 4 Stunden bei 2°C
- V. Aerobe Perfusion, 4 Stunden bei 2°C mit 3% Dextran₄₀

Gruppe D: Reperfusion der Abkühlkontrollen durch parabiologische Perfusion

- a. 15 min, b. 30 min, c. 45 min.

Gruppe E: Reperfusion: Parabiologische Perfusion im Anschluß an die verschiedenen Konservierungsmethoden (CI - V)

- I. a. 15 min, b. 30 min, c. 45 min.
- II. a. 15 min, b. 30 min.
- III. a. 15 min, b. 30 min.
- IV. a. 15 min, b. 30 min, c. 45 min.
- V. a. 15 min.

C. ERGEBNISSE

I. Elektrolyt- und Wassergehalt des Myokards vor und nach 4stündiger Konservierung bei 2° C

Bezugsgrößen für die Veränderungen durch die Konservierung sind die Werte der Abkühlkontrollen (B), deren Koronargefäße, wie die der Herzen nach 4stündiger Konservierung, Ringerlösung enthalten.

Tabelle Ia-d gibt eine Übersicht der gefundenen Gewebsgehalte.

Bei allen Herzen stieg der Wassergehalt an. Am deutlichsten war die Wasserzunahme bei den perfundierten Herzen, wo sie 2- bis 3fach stärker war als bei den gelagerten Organen.

Den Natriumgehalt fanden wir bei den perfundierten Herzen auf das 2- bis 3fache des Kontrollwertes erhöht. Die Natriumzunahme der gelagerten Herzen erreichte nur das 1,3- bis 1,5fache des Ausgangswertes.

Der Kaliumgehalt sank nur bei den Perfusionsgruppen deutlich ab.

Tabelle II bietet eine Übersicht der prozentualen Abweichungen vom Kontrollwert.

Die Gegenüberstellung zeigt deutlich, daß die Störungen im Sinne einer Wasser- und Natriumaufnahme sowie eines Kaliumverlustes am ausgeprägtesten bei den perfundierten Herzen auftreten.

Auffallend ist auch die signifikant stärkere Natriumaufnahme bei den aerob behandelten Herzen.

Die anaerob und die mit Dextran₄₀-Zusatz aerob perfundierten Herzen weisen etwa die gleichen Natriumgehalte auf.

Tab. Ia: Gewebsgehalte des Rattenmyokards an Wasser und Elektrolyten nach Abkühlung auf 2° C und sofortiger parabolischer Perfusion von 15, 30 und 45 Minuten

Methode		H ₂ O/FG	Na/FG	K/FG	H ₂ O/TG	Na/TG	K/TG	Na/K
Nullwert (A)	(n=10)	78,13 ±0,41	39,85 ±1,03	79,10 ±1,07	3,59 ±0,09	183,0 ±4,8	369,1 ±8,5	0,50 ±0,02
Abkühlkontrollen (B)	(n=10)	79,72 ±0,47	47,73 ±0,82	71,81 ±0,57	3,95 ±0,14	232,4 ±8,8	359,3 ±8,0	0,65 ±0,02
Abkühlkontrollen (Da) rep. 15'	(n=10)	77,30 ±0,21	40,16 ±1,31	83,56 ±3,30	3,41 ±0,04	176,8 ±5,5	377,5 ±15,7	0,46 ±0,03
Abkühlkontrollen (Db) rep. 30'	(n=7)	80,69 ±0,48	40,55 ±1,67	78,57 ±1,81	4,19 ±0,13	211,2 ±10,1	405,2 ±15,7	0,52 ±0,02
Abkühlkontrollen (Dc) rep. 45'	(n=8)	76,76 ±0,66	39,51 ±0,54	79,47 ±1,20	3,33 ±0,12	171,8 ±5,3	345,9 ±12,1	0,50 ±0,01

Elektrolytgehalte des Rattenmyokards in mVal/kg Trocken(TG)- bzw. Frischgewicht (FG). Wasserwerte ausgedrückt in Prozent des FG und in kg/kg TG. Na/K berechnet aus den Trockengewichtsgehalten. Angegeben sind Mittelwert ± mittlerer Fehler des Mittelwertes.

Tab. Ib: Gewebsgehalte des Rattenmyokards an Wasser und Elektrolyten nach 4stündiger hypothermer Konservierung durch Lagerung bei 2°C und nach parabiotischer Perfusion von 15, 30 und 45 Minuten

Methode		H ₂ O/FG	Na/FG	K/FG	H ₂ O/TG	Na/TG	K/TG	Na/K
Anaerobe Lagerung	(CI) (n=10)	81,26 ±0,24	50,18 ±0,84	64,80 ±0,73	4,34 ±0,07	269,1 ± 8,0	346,3 ± 5,0	0,78 ±0,02
Anaerobe Lagerung (EIa)	rep. 15' (n=10)	80,89 ±0,39	59,32 ±1,60	63,94 ±2,34	4,25 ±0,12	313,1 ±14,3	337,9 ± 7,7	0,93 ±0,05
Anaerobe Lagerung (EIb)	rep. 30' (n=10)	79,80 ±0,77	57,33 ±2,73	65,66 ±2,25	4,00 ±0,21	281,0 ±18,9	324,2 ±13,7	0,87 ±0,07
Anaerobe Lagerung (EIc)	rep. 45' (n = 6)	79,03 ±0,52	52,32 ±3,42	69,91 ±2,12	3,64 ±0,06	252,5 ±21,2	334,3 ±10,9	0,77 ±0,06
Aerobe Lagerung	(CII) (n = 7)	81,71 ±0,03	54,15 ±1,27	65,79 ±2,64	4,48 ±0,76	306,1 ±12,6	370,3 ±13,6	0,83 ±0,04
Aerobe Lagerung	(EIIa) rep. 15' (n = 6)	79,38 ±0,47	50,99 ±1,88	74,29 ±1,68	3,87 ±0,16	248,8 ±13,1	360,5 ± 3,3	0,69 ±0,04
Aerobe Lagerung	(EIIb) rep. 30' (n = 7)	79,69 ±0,33	49,32 ±3,79	73,36 ±1,77	3,95 ±0,16	244,4 ±20,4	362,2 ± 8,9	0,68 ±0,07

Elektrolytgehalte des Rattenmyokards in mVal/kg Trocken(TG)- bzw. Frischgewicht (FG). Wasserwerte ausgedrückt in Prozent des FG und in kg/kg TG. Na/K berechnet aus den Trockengewichtsgehalten. Angegeben sind Mittelwert ± mittlerer Fehler des Mittelwertes.

Tab. Ic: Gewebsgehalte des Rattenmyokards an Wasser und Elektrolyten nach 4stündiger hypothermer Konservierung durch Perfusion bei 20° C und nach parabolischer Perfusion von 15, 30 und 45 Minuten

Methode		H ₂ O/FG	Na/FG	K/FG	H ₂ O/TG	Na/TG	K/TG	Na/K
Anaerobe Perfusion (CIII)	(n = 10)	84,18 ±0,82	78,04 ±2,62	43,87 ±2,32	5,47 ±0,31	516,3 ±31,1	274,3 ±19,8	1,93 ±0,14
Anaerobe Perfusion (EIIla) rep.	15'(n = 9)	82,60 ±0,92	66,30 ±1,43	53,73 ±2,43	4,93 ±0,45	381,1 ±32,6	313,8 ±13,9	1,19 ±0,06
Anaerobe Perfusion (EIIlb) rep.	30'(n = 8)	80,36 ±0,39	64,32 ±1,52	51,67 ±2,22	4,09 ±0,11	328,7 ±12,2	264,7 ±14,9	1,21 ±0,09
Aerobe Perfusion (CIV)	(n = 9)	84,95 ±0,50	91,48 ±2,90	39,99 ±2,64	5,70 ±0,23	632,6 ±22,2	269,2 ±23,5	2,63 ±0,33
Aerobe Perfusion (EIVa) rep.	15'(n = 10)	82,21 ±0,38	71,72 ±2,03	54,46 ±0,81	4,65 ±0,12	405,5 ±15,8	307,4 ±7,3	1,32 ±0,05
Aerobe Perfusion (EIVb) rep.	30'(n = 10)	80,30 ±0,65	60,15 ±1,34	62,63 ±1,56	4,11 ±0,17	303,9 ±15,9	314,7 ±12,7	0,96 ±0,04
Aerobe Perfusion (EIVc) rep.	45'(n = 7)	80,47 ±0,52	52,14 ±3,03	66,75 ±1,98	4,10 ±0,29	284,7 ±26,1	340,0 ±7,7	0,77 ±0,06

Elektrolytgehalte des Rattenmyokards in mVal/kg Trocken(TG)- bzw. Frischgewicht (FG).
Wasserwerte ausgedrückt in Prozent des FG und in kg/kg TG, Na/K berechnet aus den Trockengewichtsgehalten.
Angabegeben sind Mittelwert ± mittlerer Fehler des Mittelwertes.

Tab. Id: Gewebsgehalte des Rattenmyokards an Wasser und Elektrolyten nach 4stündiger hypothermer Konservierung durch Perfusion mit Dextransatz bei 20 C und nach parabolischer Perfusion von 15 Minuten

Methode	H ₂ O/FG	Na/FG	K/FG	H ₂ O/TG	Na/TG	K/TG	Na/K
Aerobe Perfusion + Dex ₄₀ (n = 10) (CV)	83,03 +0,61	79,65 +4,20	47,41 +1,73	5,33 +0,24	516,5 +45,2	293,4 + 5,01	1,76 +0,16
Aerobe Perfusion rep ₊ Dex ₄₀ rep. 15' (Eva)	82,41 +0,37	71,77 +2,60	54,18 +1,37	4,70 +0,12	413,9 +17,9	306,4 + 9,6	1,36 +0,08

Elektrolytgehalte des Rattenmyokards in mVal/kg Trocken(TG) - bzw. Frischgewicht (FG).
Wasserwerte ausgedrückt in Prozent des FG und in kg/kg TG. Na/K berechnet aus den Trockengewichtsgehalten.
Angabe sind Mittelwert + mittlerer Fehler des Mittelwertes.

Tab. II: Elektrolyt- und Wasserveränderungen nach 4stündiger hypothermer Konservierung

Methode	ΔH_2O	ΔNa^+	ΔK^+
Lagerung anaerob	+ 9,8	+ 15,6	- 3,6
Lagerung aerob	+ 13,4	+ 31,7	+ 3,1
Perfusion anaerob	+ 38,5	+ 122,1	- 23,7
Perfusion aerob	+ 44,3	+ 172,2	- 25,8
Perfusion aerob + Dextran ₄₀	+ 34,9	+ 122,2	- 18,4

Abweichungen vom Kontrollwert in Prozent. Zugrundegelegt wurden die Trockengewichtsgehalte.

II. Metabolitveränderungen durch 4stündige hypotherme Konservierung bei 2°C

Die Ergebnisse der Metabolitbestimmungen zeigt Tabelle III a-d.

Als Bezugswerte dienen wieder die Gewebsgehalte der Abkühlkontrollen, deren Metabolitgehalte sich von den in situ gewonnenen Herzen nur in 2 Punkten unterscheiden: der KrP-Gehalt ist um 33 % vermehrt, MS bis auf ca. 70 % des Nullwertes gesunken.

Das KrP der anaerob gelagerten Herzen war bis an die Grenze der Bestimmbarkeit abgesunken. Das Verhältnis der Adenosinphosphate zueinander ist, bei einem ATP-Restgehalt von 70 % des Kontrollwertes, zugunsten der energieärmeren Stufen verschoben.

Ein wesentlicher Abbau über die Stufe des AMP hinaus hat jedoch noch nicht stattgefunden: die Summe der Adennukleotide (ATP + ADP + AMP) sank lediglich um 10 %. Die Milchsäure war auf das 8,2fache angestiegen.

Die Metabolitgehalte der in hyperbarer O₂-Atmosphäre gelagerten Organe wurden durch die 4stündige Konservierung weniger verändert. Das

Tab. IIIa: Konzentrationen an energiereichen Phosphaten und Metaboliten der Glykolyse im Rattenmyokard nach Abkühlung auf 2° C und sofortiger parabolischer Perfusion von 15, 30 und 45 Minuten (= rep.)

Methode	KrP	ATP	ADP	AMP	MS	BTS	Σ AP	Σ P	$\frac{MS}{BTS}$	$\frac{ATP}{ADP}$	
Nullwert (A)	(n=10)	4,21 $\pm$ 0,20	3,93 $\pm$ 0,19	1,56 $\pm$ 0,07	1,16 $\pm$ 0,06	2,49 $\pm$ 0,35	0,119 $\pm$ 0,01	6,65 $\pm$ 0,23	10,86 $\pm$ 0,32	23,1 $\pm$ 4,5	2,55 $\pm$ 0,15
Abkühlkontrollen (B)	(n=13)	5,60 $\pm$ 0,26	3,94 $\pm$ 0,10	1,31 $\pm$ 0,05	0,95 $\pm$ 0,03	1,81 $\pm$ 0,30	0,112 $\pm$ 0,01	6,20 $\pm$ 0,10	11,80 $\pm$ 0,29	20,7 $\pm$ 4,2	3,06 $\pm$ 0,15
Abkühlkontrollen rep. 15' (Da)	(n=10)	5,81 $\pm$ 0,54	4,24 $\pm$ 0,15	1,10 $\pm$ 0,12	0,92 $\pm$ 0,06	2,39 $\pm$ 0,30	0,139 $\pm$ 0,01	6,25 $\pm$ 0,22	12,07 $\pm$ 0,71	20,1 $\pm$ 4,0	4,00 $\pm$ 0,25
Abkühlkontrollen rep. 30' (Db)	(n=7)	7,08 $\pm$ 0,28	4,25 $\pm$ 0,24	1,12 $\pm$ 0,09	0,93 $\pm$ 0,08	1,67 $\pm$ 0,39	0,088 $\pm$ 0,02	6,30 $\pm$ 0,26	13,38 $\pm$ 0,36	16,0 $\pm$ 2,4	3,94 $\pm$ 0,38
Abkühlkontrollen rep. 45' (Dc)	(n=11)	4,69 $\pm$ 0,29	4,01 $\pm$ 0,17	1,45 $\pm$ 0,08	1,05 $\pm$ 0,10	1,61 $\pm$ 0,27	0,090 $\pm$ 0,01	6,51 $\pm$ 0,11	11,21 $\pm$ 0,32	20,2 $\pm$ 4,1	2,90 $\pm$ 0,24

Die Ergebnisse sind ausgedrückt in μ Mol pro FG. Angegeben sind der Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes. Σ AP = Summe der Adenosinphosphate; Σ P = Σ AP + KrP.

Tab. IIIb: Konzentrationen an energiereichen Phosphaten und Metaboliten der Glykolyse im Rattenmyokard nach 4stündiger hypothermer Konservierung durch Lagerung und nach parabolischer Perfusion von 15, 30 und 45 Minuten (= rep.)

Methode	KrP	ATP	ADP	AMP	MS	BTS	Σ AP	Σ P	$\frac{MS}{BTS}$	$\frac{ATP}{ADP}$
Anaerobe Lagerung (n=13) (CI)	0,31 + 0,06	2,77 + 0,20	1,64 + 0,05	1,23 + 0,04	14,81 + 0,94	0,087 + 0,01	5,56 + 0,25	5,88 + 0,27	183,7 + 17,2	1,66 + 0,14
Anaerobe Lagerung (n=15) (EIIa) rep. 15'	4,10 + 0,30	2,63 + 0,18	0,91 + 0,06	0,88 + 0,05	4,00 + 0,18	0,138 + 0,01	4,42 + 0,26	8,52 + 0,53	35,2 + 4,3	2,92 + 0,15
Anaerobe Lagerung (n=10) (EIIb) rep. 30'	4,13 + 0,29	2,85 + 0,22	0,94 + 0,07	0,90 + 0,04	4,29 + 0,68	0,126 + 0,02	4,69 + 0,25	8,32 + 0,48	40,6 + 6,8	3,13 + 0,26
Anaerobe Lagerung (n=9) (EIIc) rep. 45'	2,66 + 0,16	2,12 + 0,18	1,14 + 0,07	0,96 + 0,12	2,88 + 0,44	0,121 + 0,02	4,22 + 0,21	6,92 + 0,35	34,4 + 6,4	1,93 + 0,18
Aerobe Lagerung (n=7) (CII)	3,42 + 0,31	3,73 + 0,13	1,34 + 0,05	0,67 + 0,05	6,93 + 0,35	0,105 + 0,01	5,74 + 0,12	9,16 + 0,32	133,0 + 20,7	2,78 + 0,20
Aerobe Lagerung (n=6) (EIIa) rep. 15'	3,12 + 0,31	2,77 + 0,17	1,27 + 0,11	1,10 + 0,12	3,52 + 0,99	0,112 + 0,03	5,14 + 0,24	8,29 + 0,44	25,3 + 10,0	2,32 + 0,29
Aerobe Lagerung (n=7) (EIIb) rep. 30'	3,56 + 0,39	2,91 + 0,19	1,10 + 0,05	0,80 + 0,04	1,53 + 0,23	0,125 + 0,02	4,81 + 0,20	8,38 + 0,57	14,9 + 4,2	2,66 + 0,18

Die Ergebnisse sind ausgedrückt in μ Mol pro g FG. Angegeben sind der Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes, Σ AP = Summe der Adenosinphosphate; Σ P = Σ AP + KrP.

Tab. IIIc: Konzentrationen an energiereichen Phosphaten und Metaboliten der Glykolyse im Rattenmyokard nach 4stündiger hypothermer Konservierung durch Perfusion und nach parabolischer Perfusion von 15, 30 und 45 Minuten (= rep.)

Methode	KrP	ATP	ADP	AMP	MS	BTS	Σ AP	Σ -P	$\frac{MS}{BTS}$	$\frac{ATP}{ADP}$
Anaerobe Perfusion (n=12) (CIII)	2,68 ± 0,21	2,32 ± 0,21	1,10 ± 0,06	0,86 ± 0,03	3,01 ± 0,60	0,077 ± 0,01	4,08 ± 0,23	6,76 ± 0,31	42,2 ± 8,2	1,97 ± 0,19
Anaerobe Perfusion (n=10) rep. 15' (EIIla)	2,75 ± 0,33	1,94 ± 0,23	0,89 ± 0,58	1,05 ± 0,07	8,13 ± 1,48	0,115 ± 0,02	3,89 ± 0,20	6,64 ± 0,42	62,5 ± 15,5	2,25 ± 0,28
Anaerobe Perfusion (n=8) rep. 30' (EIIlb)	0,74 ± 0,15	1,22 ± 0,15	0,87 ± 0,07	1,40 ± 0,03	17,95 ± 1,65	0,139 ± 0,01	3,49 ± 0,16	4,23 ± 0,27	137,3 ± 19,8	1,38 ± 0,13
Aerobe Perfusion (n=12) (CIV)	4,91 ± 0,26	3,13 ± 0,17	1,02 ± 0,08	0,84 ± 0,04	0,52 ± 0,23	0,049 ± 0,01	4,99 ± 0,25	9,76 ± 0,47	14,8 ± 6,1	3,17 ± 0,20
Aerobe Perfusion (n=10) rep. 15' (EIVa)	2,47 ± 0,26	2,24 ± 0,21	0,97 ± 0,03	0,95 ± 0,07	6,74 ± 1,77	0,140 ± 0,02	4,15 ± 0,20	6,62 ± 0,38	59,5 ± 17,8	2,37 ± 0,28
Aerobe Perfusion (n=10) rep. 30' (EIVb)	2,87 ± 0,35	2,51 ± 0,16	0,89 ± 0,07	1,07 ± 0,09	7,79 ± 1,10	0,100 ± 0,01	4,47 ± 0,20	7,33 ± 0,31	80,5 ± 12,2	2,97 ± 0,31
Aerobe Perfusion (n=7) rep. 45' (EIVc)	1,34 ± 0,46	1,94 ± 0,34	1,07 ± 0,10	1,10 ± 0,11	14,57 ± 3,44	0,110 ± 0,02	4,38 ± 0,35	5,95 ± 0,82	124,9 ± 31,0	1,87 ± 0,22

Die Ergebnisse sind ausgedrückt in μ Mol pro g FG. Angegeben sind die Mittelwerte und der mittlere Fehler des Mittelwertes, Σ AP = Summe der Adenosinphosphate, Σ -P = Σ AP + KPr.

Tab. III d: Konzentrationen an energiereichen Phosphaten und Metaboliten der Glykolyse im Rattenmyokard nach 4stündiger hypothermer Konservierung durch Perfusion mit Dextranzusatz und nach parabolischer Perfusion von 15 Minuten (= rep.)

Methode	KrP	ATP	ADP	AMP	MS	BTS	Σ AP	Σ P	$\frac{MS}{BTS}$	$\frac{ATP}{ADP}$
Aerobe Perfusion (n = 10) + Dextran ₄₀ (CV)	5,37 $\pm 0,33$	3,38 $\pm 0,10$	0,95 $\pm 0,06$	0,82 $\pm 0,11$	1,16 $\pm 0,27$	0,064 $\pm 0,01$	5,16 $\pm 0,16$	10,53 $\pm 0,34$	19,8 $\pm 5,5$	3,71 $\pm 0,28$
Aerobe Perfusion (n = 10) Dextran ₄₀ rep. 15' (Eva)	2,23 $\pm 0,34$	2,20 $\pm 0,18$	0,84 $\pm 0,07$	0,90 $\pm 0,05$	8,82 $\pm 1,30$	0,120 $\pm 0,02$	3,94 $\pm 0,20$	6,17 $\pm 0,49$	102,6 $\pm 29,3$	2,76 $\pm 0,30$

Die Ergebnisse sind ausgedrückt in μ Mol pro gFG. Angegeben sind der Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes. Σ AP = Summe der Adenosinphosphate, Σ P = Σ AP + KrP.

KrP war noch zu über 60 % erhalten, ATP zu 95 %; die Milchsäure stieg nur auf etwa das 4fache ihres Ausgangswertes. Die Summe der Adeninnukleotide sank lediglich um 7 %. Die perfundierten Herzen unterschieden sich von den gelagerten einheitlich durch ihren niedrigeren Milchsäure- und Gesamtadeninnukleotidgehalt. Dabei lag der Laktatwert bei den anaerob perfundierten Herzen höher, die Gewebskonzentration an Adenosinphosphaten niedriger als bei den aerob perfundierten Organen.

Im Vergleich zu den gelagerten Herzen war die Summe der Adeninnukleotide dreifach stärker abgefallen.

Die Äquilibrierung der Perfusionslösung mit Stickstoff führte bei den Herzen dieser Versuchsgruppe zur Erhaltung eines KrP-Gehaltes von knapp 50 % des Ausgangswertes, während nach aerober Perfusion 86 % gemessen wurden.

Die ATP-Spiegel verhielten sich ähnlich: wir fanden noch ca. 60 % des Ausgangswertes bei den anaerob und ca. 80 % bei den aerob perfundierten Herzen.

Noch höhere Gehalte an energiereichen Substraten ergaben unsere Messungen bei den mit Dextran₄₀-Zusatz perfundierten Organen.

Tabelle IV faßt die metabolischen Veränderungen in Prozent des Ausgangswertes zusammen.

Deutlich wird, daß sowohl in den Perfusions- wie auch in den Lagerungsgruppen die aerobe Konservierungsmethode die Gehalte an energiereichen Metaboliten weniger stark sinken ließ.

Tab. IV: Metabolitveränderungen im Rattenmyokard nach 4stündiger Konservierung bei 2° C

Methode	Δ KrP	Δ ATP	$\Delta \Sigma$ AP	$\Delta \frac{ATP}{ADP}$	$\Delta \frac{MSS}{BTS}$
Anaerobe Lagerung (CI)	- 93 %	- 30 %	- 10 %	- 45 %	+ 787 %
Aerobe Lagerung (CII)	- 39 %	- 5 %	- 7 %	- 9 %	+ 547 %
Anaerobe Perfusion (CIII)	- 52 %	- 41 %	- 34 %	- 35 %	+ 105 %
Aerobe Perfusion (CIV)	- 14 %	- 20 %	- 20 %	+ 4 %	- 28 %
Aerobe Perfusion mit 3 % Dextran ₄₀ (CV)	- 4 %	- 17 %	- 17 %	+ 21 %	- 4 %

Abweichungen vom Kontrollwert in Prozent.

III. Wasser- und Elektrolytgehalte in der parabiologischen Perfusion

Der Wassergehalt und die Konzentrationen an K^+ und Na^+ wurden auch an Herzen bestimmt, die im Anschluß an die Konservierung je nach Gruppe 15, 30 und 45 Minuten mit oxigeniertem, normothermen Vollblut perfundiert waren. Um die Wirkung dieser parabiologischen Perfusion auf Herzen, die nicht durch Vorbehandlung verändert waren, isoliert zu beobachten, wurden auch die Abkühlkontrollen dieser Maßnahme unterzogen.

Tabelle Ia-d zeigt eine Gegenüberstellung der gefundenen Werte.

Abbildung 2 beschreibt den zeitlichen Verlauf der Veränderungen.

Zum Vergleich der in der Reperfusion gewonnenen Werte dienen die Nullwerte wegen ihres, den reperfundierten Herzen gleichen, Koronarinhaltes.

Abkühlkontrollen: In der ersten Viertelstunde der Reperfusion erreichen alle Größen den Nullwert.

Anaerobe Lagerung: Der erhöhte Wassergehalt nahm während der Reperfusion kontinuierlich ab. Einen korrespondierenden gleichmäßigen Rückgang der Elektrolytkonzentrationen fanden wir nicht.

Es zeigte sich vielmehr in der ersten Viertelstunde eine weitere Zunahme des Natriumgehaltes bei gleichzeitiger weiterer Kaliumabnahme. Die nächsten 30 Minuten brachten eine Umkehr dieser Entwicklung bei den Elektrolyten. Dabei erreichte erst nach 45 Minuten der Natriumgehalt und der Na-K-Quotient den Ausgangswert vom Ende der 4stündigen Lagerung.

Aerobe Lagerung: Wir fanden einen Rückgang des Gewebswassergehaltes, die Natriumelimination war progredient, der Kaliumwert bewegte sich nur im Streubereich des Normalwertes.

Entsprechend den größeren Veränderungen bei den Perfusionsgruppen durch die 4stündige Konservierung waren auch die Rückbildungsvorgänge in der Reperfusion ausgeprägter. Dennoch wurden nach 30minütiger

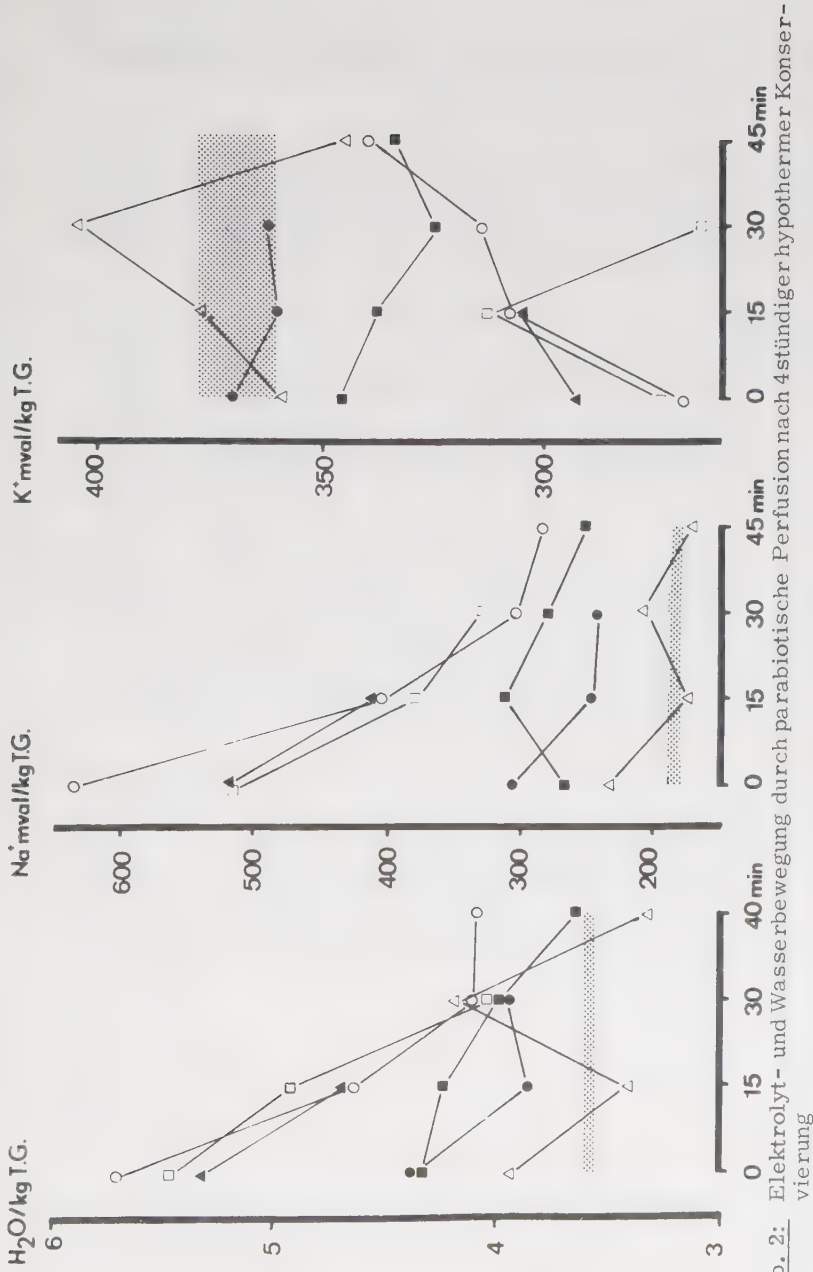


Abb. 2:

Elektrolyt- und Wasserbewegung durch parabolische Perfusion nach 4stündiger hypothermer Konser-

vierung

Schraffierte Fläche: Streubereich des Normalwertes; Abkühlkontrollen: Δ ;

Lagerung anaerob: $\bullet$; Lagerung aerob: $\square$; Perfusion anaerob: $\bullet$; Perfusion aerob: $\blacktriangle$;

Perfusion aerob + 3 % Dextran₄₀

Reperfusion von keiner Perfusionsgruppe die Werte der Lagerungsgruppen nach gleicher Reperfuisionszeit erreicht.

Anaerobe Perfusion: Wie in allen Gruppen bildete sich die Schwellung parallel der Natriumelimination zurück. Einen auffallenden Knick zeigt der Verlauf der Kaliumbewegung: nach 15 Minuten verliert das Myokard das in der ersten Viertelstunde reakkumulierte Kalium wieder.

Aerobe Perfusion: In den ersten 30 Minuten der Reperfusion fanden wir eine progrediente Rückbildung der Veränderungen. Der Natrium- und Wassergehalt nahm ab, der Kaliumwert stieg an. Die nächste Viertelstunde brachte eine weitere Normalisierung der Elektrolytwerte bei gleichbleibendem Wassergehalt. Der Nullwert wurde aber auch hier nicht erreicht.

Der Zusatz von Dextran₄₀ bei der Konservierung verzögerte in der Reperfusion die Rückbildung der Elektrolytveränderungen und der Schwellung im Vergleich zu den anderen aerob perfundierten Herzen.

Eine Zusammenfassung der beschriebenen Wasser- und Elektrolytverschiebungen bringt Tabelle V.

Tab. V: Elektrolyt- und Wasserbilanz des Rattenmyokards nach 30minütiger Reperfusion

Methode	ΔH_2O	ΔNa^+	ΔK^+
anaerobe Lagerung (EIIb)	+ 0,41 (- 0,34)	+ 98,0 (+ 11,9)	- 44,9 (- 22,1)
aerobe Lagerung (EIIb)	+ 0,36 (- 0,53)	+ 61,4 (- 61,7)	- 6,9 (- 8,1)
anaerobe Perfusion (EIIIb)	+ 0,50 (- 1,38)	+ 145,7 (- 187,6)	- 104,4 (- 9,6)
aerobe Perfusion (EIVb)	+ 0,52 (- 1,59)	+ 120,9 (- 328,7)	- 54,4 (+ 45,5)

Die Veränderungen sind angegeben als Differenz von den Nullwerten und (in Klammern) von den Werten am Ende der Konservierung. (Wassergehalt in kg/kg TG, Elektrolyte in mVal/kg TG.)

Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, daß die geringere Differenz zu den Nullwerten auch hier die gelagerten Herzen aufwiesen, obwohl der Umfang der Rückbildungsvorgänge (Werte in Klammern) bei den perfundierten Herzen größer war. Bei den anaerob gelagerten und den aerob perfundierten Organen wurde die Entwicklung für eine weitere Viertelstunde verfolgt. Tabelle VI stellt die Ergebnisse einander gegenüber.

Tab. VI: Wasser- und Elektrolytgehalt der Ventrikelmuskulatur der Ratte nach 45 Minuten Reperfusion

Methode	$\Delta \text{H}_2\text{O}$	ΔNa^+	ΔK^+
anaerobe Lagerung (E1c)	+ 0,05 (- 0,36)	+ 69,5 (- 20,5)	- 34,8 (+ 10,1)
aerobe Perfusion (EIVc)	+ 0,51 (- 0,01)	+ 101,7 (- 19,2)	- 29,1 (+ 25,3)

Veränderungen nach 45 Minuten, angegeben als Differenz vom Nullwert. In Klammern die Veränderungen der letzten Viertelstunde. (Wassergehalt in kg/kg TG; Elektrolyte in mVal/kg TG.)

Im Vergleich zur anaeroben Lagerung führt die aerobe Perfusion auch nach 45 Minuten Parabiose zu einem beträchtlich erhöhten Wassergehalt. Die Kaliumkonzentrationen unterscheiden sich nicht mehr deutlich, der Natriumüberschuß ist bei den aerob perfundierten Herzen noch um ca. 30 mVal/kg TG höher.

IV. Metabolitveränderungen in der parabiotischen Perfusion

Tabelle III a-d und Abbildungen 3 und 4 fassen die Werte nach 15-, 30- und 45minütiger Reperfusion zusammen.

Abkühlkontrollen: Die Adenosinphosphate bewegten sich im Streubereich ihrer Normalwerte und fanden sich am Ende der 45 Minuten auf dem Ausgangswert. Das KrP kehrte nach einer überschießenden Bildung auf seinen Normalwert zurück. Die Milchsäure sank auf die Hälfte ab, während der MS-BTS-Quotient sich nicht wesentlich änderte.

Anaerobe Lagerung: Das KrP hatte nach 15 Minuten den Nullwert fast erreicht, fiel aber nach 30 Minuten wieder erheblich ab. Diesen Abfall in der letzten Viertelstunde beobachteten wir auch bei ATP und der Summe der Adenosinphosphate, ebenso beim ATP/ADP-Quotienten. Der Milch-

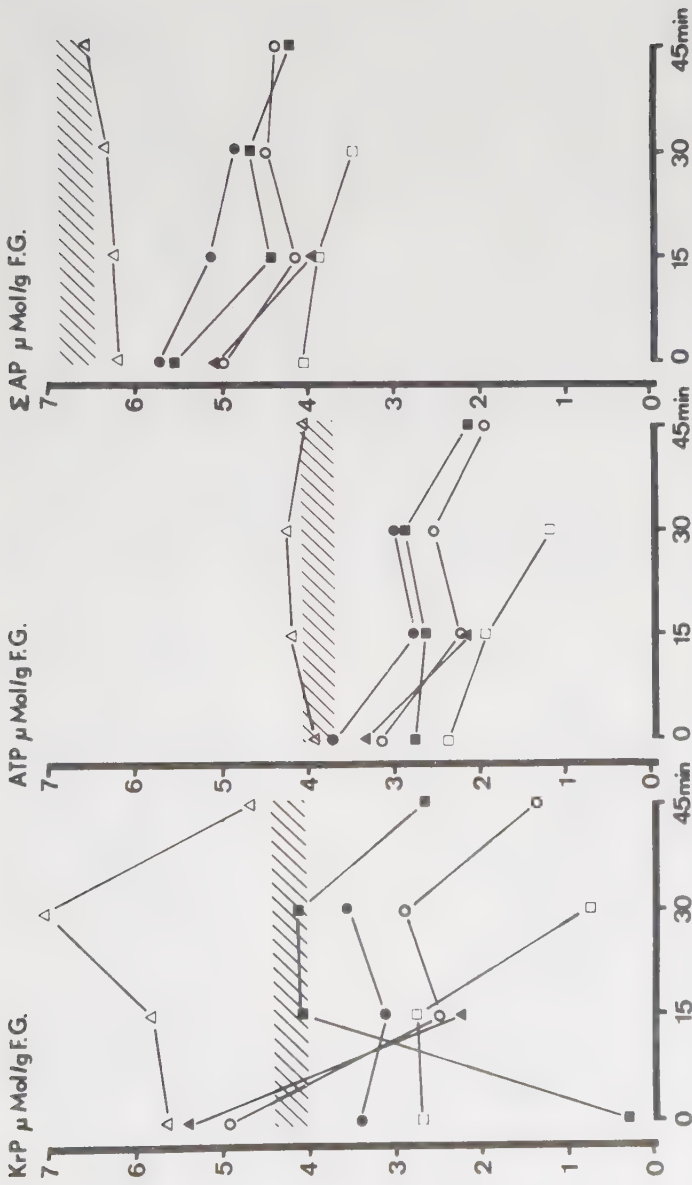


Abb. 3: Metabolitveränderungen im Rattenmyokard durch parabolische Perfusion nach 4 stündiger hypothermer Konservierung.
 Schraffierte Fläche: Streubreich des Nullwertes; Abkühlkontrollen: Δ; Lagerung anaerob: ●; Perfusion aerob: ○; Perfusion anaerob: ■; Perfusion aerob + 3% Dextran₄₀: □.

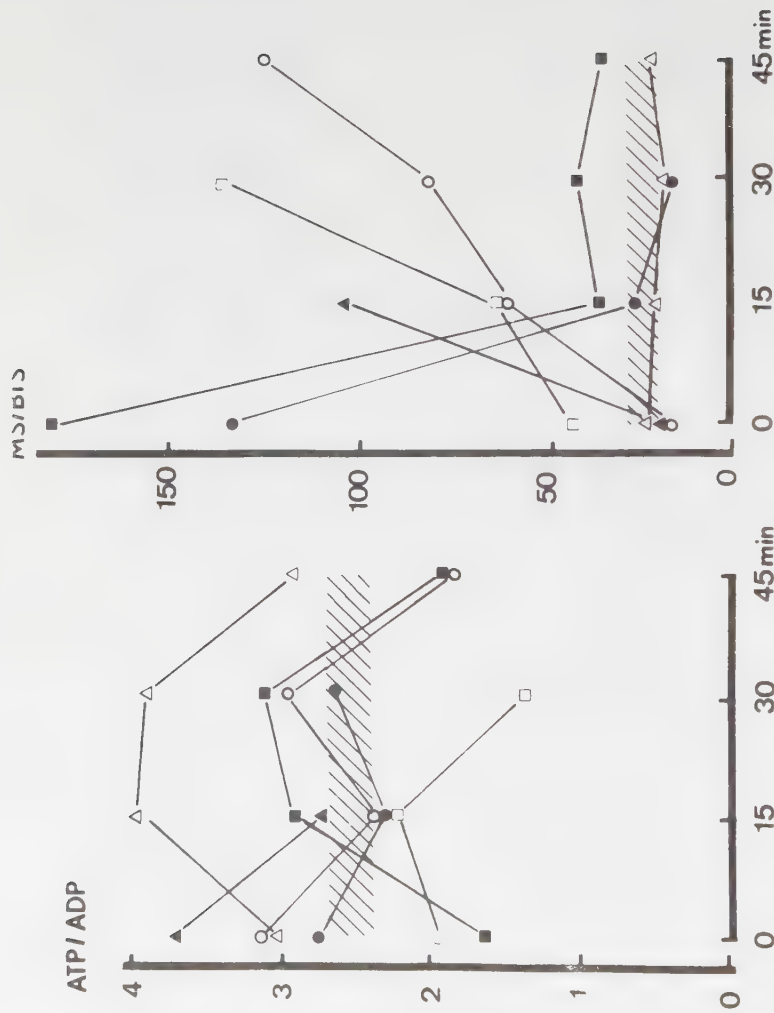


Abb. 4: Metabolitveränderungen im Rattenmyokard durch parabolische Perfusion nach 4stündiger hypothermer Konservierung.
 Schraffierte Flächen: Streubereich des Nullwertes; Abkühlkontrollen: Δ ; Lagerung anaerob: $\blacksquare$; Lagerung aerob: $\square$; Perfusion anaerob: $\bullet$; Perfusion aerob: $\circ$; Perfusion aerob + 3 % Dextran₄₀: $\blacktriangle$.

säurewert sank kontinuierlich und erreichte nach 45 Minuten seinen Nullwert.

Aerobe Lagerung: Die ersten 15 Minuten Reperfusion brachten einen Abfall im KrP- und ATP-Gehalt, der von einem leichten Anstieg beider Größen in der zweiten Viertelstunde gefolgt wurde. Der hohe Milchsäuregehalt fand sich nach 15 Minuten nicht mehr. Während der ATP-ADP-Quotient im Streubereich des Normalwertes lag, sank die Summe der Adeninnukleotide ab.

Anaerobe Perfusion: Bei den energiereichen Phosphaten ließ sich in den ersten 15 Minuten der Reperfusion keine deutliche Tendenz erkennen. Die zweite Viertelstunde brachte jedoch den im Vergleich zu den anderen Gruppen stärksten Abfall aller Größen und damit die deutlich niedrigsten Werte nach dieser Zeit. Parallel dazu kam es bereits nach 15 Minuten zu einem starken Anstieg der Milchsäure.

Aerobe Perfusion: Im Gegensatz zur anaerob perfundierten Gruppe konnten die Adenosinphosphatwerte nach initialem Abfall bis zur Stichprobe in der 30sten Minute gehalten werden. Danach kam es wie bei allen Herzen, die 45 Minuten reperfundiert wurden, zum Absinken der energiereichen Phosphate.

Das Verhalten der mit Zusatz von Dextran₄₀ konservierten Herzen unterschied sich qualitativ nicht von denen der anderen aerob perfundierten Gruppe. Die höheren Ausgangswerte machen aber den steilen initialen Abfall der energiereichen Phosphate besonders eindrucksvoll. Bei dieser Versuchsgruppe fanden wir auch die relativ stärkste MS-Bildung in der ersten Viertelstunde der Reperfusion.

Tabelle VII zeigt eine Zusammenfassung der beschriebenen Ergebnisse nach 30minütiger Reperfusion.

Aus der Tabelle geht hervor, daß auch nach 30 Minuten parabiotischer Perfusion die Werte der gelagerten Herzen die geringere Abweichung von den Nullwerten aufweisen. Auffallend war weiter der hohe MS/BTS-Quotient bei den perfundierten Herzen.

Die Reperfusionszeit von 30 - 45 Minuten brachte in allen Gruppen ein Absinken der energiereichen Phosphate. Unterschiedlich verhielt sich jedoch die Milchsäure, deren Konzentration bei den Lagerungsgruppen fiel, bei den durch Perfusion konservierten Herzen aber erheblich anstieg.

Tab. VII: Metabolite des Rattenmyokards nach 30minütiger Perfusion durch einen parabolischen Wirt.

	Δ KrP	Δ ATP	$\Delta \Sigma$ AP	$\Delta \frac{ATP}{ADP}$	$\Delta \frac{MS}{BTS}$
Anaerobe Lagerung	-0,08 (+3,83)	-1,08 (+0,08)	-1,96 (-0,87)	+0,53 (+1,47)	+17,5 (-160,6)
Aerobe Lagerung	-0,65 (+0,14)	-1,02 (-0,82)	-1,84 (-0,93)	+0,11 (-0,12)	- 8,2 (-18,1)
Anaerobe Perfusion	-3,47 (-1,96)	-2,71 (-1,10)	-3,16 (-0,59)	-1,17 (-0,59)	+114,2 (+ 95,1)
Aerobe Perfusion	-1,34 (-2,04)	-1,42 (-0,62)	-2,18 (-0,52)	+0,42 (-0,21)	+57,4 (+65,7)

Differenz vom Nullwert in $\mu\text{Mol/gFG}$. In Klammern: Umfang der Rückbildung nach 30 Minuten Erholung.

V. Ekg-Auswertung

Durch den Versuchsaufbau war eine standardisierte Ekg-Ableitung in Herzlängsachse gegeben. Dadurch war es möglich, das Elektrokardiogramm nach maximaler R-Zackenamplitude, der Frequenz und nach Rhythmusstörungen auszuwerten. Auf eine Analyse der Kurvenform wurde verzichtet.

Die Herzen der Abkühlkontrollen begannen mit Einsetzen der Reperfusion im Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 230 ± 40 Pulsen/min zu schlagen. Sie hielten diese Frequenz die ganze Versuchsdauer von 45 Minuten. Die R-Zackenamplitude nahm von $3,7 \pm 1,2$ mV zu Anfang der Reperfusion auf $4,9 \pm 0,7$ mV zu.

Die anaerob gelagerten Herzen begannen mit einer unregelmäßigen Aktion zu schlagen: Spannung und Frequenz schwankten zunächst stark. Nach durchschnittlich 3 Minuten bestand jedoch ein Sinusrhythmus von 280 ± 80 Pulsen/min mit einer Amplitude von $2,5 \pm 1,1$ mV und regelmäßiger Aktion bis zum Ende des Versuches, wobei die Frequenz abnahm (bis auf 240 ± 65 P/min) und die Spannung auf $3,4 \pm 1,4$ mV anstieg.

Auch die aerob gelagerten Herzen begannen nach ca. 2 - 3 Minuten unregelmäßiger Aktion im Sinusrhythmus zu schlagen. Zu diesem Zeitpunkt fanden wir eine R-Zackenamplitude von $2,6 \pm 0,7$ mV; nach 30 Minuten Reperfusion war die Spannung auf $3,8 \pm 0,9$ mV angestiegen. Die Frequenz schwankte während der gesamten Versuchsdauer um 220 P/min.

Die aerob perfundierten Herzen begannen nach kurzer Zeit elektrischer und mechanischer Inaktivität zu flimmern und defibrillierten spontan nach ca. $5 (1/2 - 16)$ Minuten, zeigten aber auch danach Neigung zu Spannung- und Frequenzschwankungen. Die Frequenz sank von 220 ± 61 P/min auf 175 ± 63 P/min ab, die Spannung stieg in den ersten beiden Viertelstunden der Reperfusion von $1,6 \pm 0,7$ mV auf $1,9 \pm 1,0$ mV, um dann auf $1,3 \pm 0,8$ mV zu sinken.

Die anaerob perfundierten Herzen verhielten sich ähnlich. Auch sie flimmerten nach ca. 1 Minute Inaktivität für ca. 5 Minuten (4 - 20) und defibrillierten spontan. Während die Frequenz bei allen Herzen dieser

Gruppe kontinuierlich abnahm, (von 258 ± 92 P/min auf 112 ± 47 P/min) sank die Spannung bei 4 der 8 Herzen, die 30 Minuten reperfundiert wurden, auf ca. 1 mV ab. Diese Herzen zeigten am Ende der parabiologischen Reperfusion nur noch elektrische, aber keine sichtbare mechanische Aktivität mehr. Bei den übrigen 4 Organen war die Abnahme der Amplitude weniger stark, bzw. blieb die Spannung konstant.

Abbildung 5 bringt einen graphischen Überblick der Frequenz- und Spannungsänderungen.

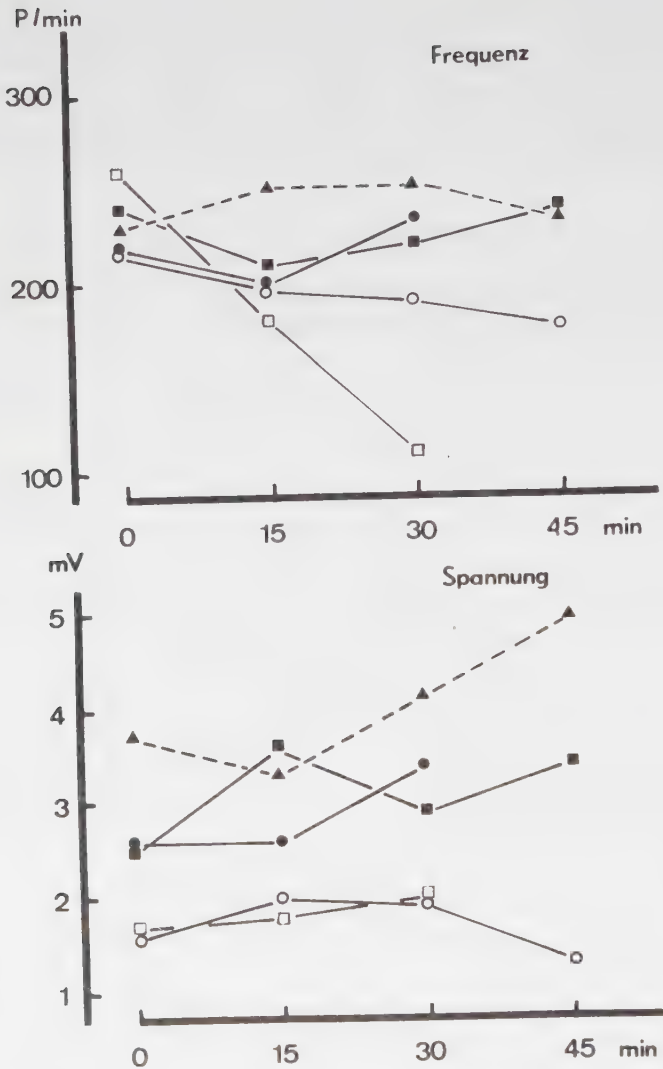


Abb. 5: Frequenz- und Spannungsänderungen im Ekg des Rattenherzens bei parabiotischer Perfusion im Anschluß an 4stündige Konservierung bei 2°C.

Abkühlkontrollen: Δ Lagerung anaerob: $\blacksquare$ Lagerung aerob: $\bullet$
 Perfusion anaer.: $\square$ Perfusion aerob.: $\circ$

D. DISKUSSION

I. Biochemische Grundlagen

Voraussetzung für eine adäquate Herzaktion ist ein ungestörtes Gleichgewicht von Energiebereitstellung und Energieverwertung auf molekularer Ebene.

Energiebereitstellung bedeutet Synthese von Substraten mit hohem elektrochemischen Energieübertragungspotential, deren wichtigste Vertreter ATP und KrP sind. Die ATP-Bildung ist Aufgabe der Atmungskette, in der die bei der Reduktion des Sauerstoffs freiwerdende Energie teilweise zur Phosphorylierung von ADP zu ATP genutzt wird. Quantitativ unbedeutender ist die sauerstoffunabhängige ATP-Bildung durch die Substratkettenphosphorylierung im Rahmen der Glykolyse. Der in der Atmungskette oxidierte Wasserstoff stammt zu ungefähr 70 % aus dem Abbau nicht veresterter Fettsäuren; weiter werden zu je ca. 15 % Glukose und Milchsäure vom Herzen verwertet, neben quantitativ unbedeutenden Mengen von Buttersäure, Aminosäuren und Ketonkörpern. Diese Zahlen sind als Orientierungsdaten zu verstehen, da die Literaturangaben von verschiedenen Autoren schwanken (10, 12).

Die Substrate sind weitgehend gegeneinander austauschbar (10). Gemeinsame Endstrecke für diese Metabolite ist der Zitronensäurezyklus, in dem beiden verschiedenen Dehydrierungsschritten der Wasserstoff auf das NAD^+ übertragen wird. Eine Energiebilanz zeigt, daß z. B. bei der restlosen Oxidation von 1 Mol Glukose zu CO_2 und Wasser über die Atmungskette 36 Mol ATP und sauerstoffunabhängig 2 Mole ATP gebildet werden. Im Falle einer Anoxie erlöschen nun sämtliche Prozesse der Atmungskette, nachdem die kleine Sauerstoffreserve aus oxigeniertem Myoglobin und physikalisch gelöstem Sauerstoff aufgebraucht ist (33, 74, 84).

Die anaerobe Glykolyse (EMBDEN-MEYERHOF-Abbau) wird damit zur einzigen Energiequelle (33, 62, 121). Über die Aktivierung der die glykolytische Flußrate kontrollierenden Enzyme vollzieht sich der Übergang auf anaeroben Energiegewinn, der aber nur einen Teil des Energiebedarfs decken kann, da pro Mol Glukose nur noch 2 Mol ATP gebildet werden

und der Durchsatz von Glukose nicht ausreichend gesteigert werden kann (76, 77, 79, 136). Es kommt zum Anstau von Milchsäure, der seinerseits hemmend auf die anaerobe Glykolyse rate wirkt.

Benötigt wird die Energie in Form von energiereichen Phosphaten im Hinblick auf die Funktion des Herzmuskels u. a. zur Kontraktion, bei der ATP durch die Einwirkung auf den Aktomyosinkomplex gespalten wird, und zur Aufrechterhaltung des Ionenungleichgewichtes, das über die Gewährleistung des Membranpotentials unbedingte Voraussetzung für eine ungestörte Erregungsausbreitung ist (127). Hier ist es vor allem der aktive Kationentransport, der zur Konstanterhaltung dieser Konzentrationsdifferenz ATP verbraucht. Der aktive Transport hat wieder seinerseits Auswirkungen im Sinne einer Rückkopplung auf die ihn ermöglichenden metabolischen Prozesse: einmal indirekt über die Abhängigkeit des Zitronensäurezyklus von der K-Konzentration, zum anderen über einen Angriffspunkt direkt in der Atmungskette (104).

Für eine detaillierte Darstellung der Veränderungen des Intermediärstoffwechsels und der metabolischen Koppelung des aktiven Transportes muß auf die Literatur verwiesen werden (19, 69, 74, 75, 78, 79, 93, 95, 99, 108, 109, 131, 136, 137).

II. Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt durch hypotherme Lagerung und Perfusion

Unsere Ausgangswerte, von den direkt aus den Versuchstieren entnommenen Organen stimmen mit den Angaben anderer Autoren gut überein. Die Unterschiede zu den Ergebnissen einiger Experimentatoren mag durch die andersartigen Methoden der Gewebsaufbereitung und Meßtechnik bedingt sein.

Die Tabelle VIII zeigt eine Zusammenfassung von Werten bei der Ratte.

Zahlreicher sind die Angaben über Messungen am Hundemyokard. Ein grundsätzlicher Unterschied zu der Zusammensetzung des Rattenmyokards scheint nicht zu bestehen (14, 25, 34, 67, 83, 91, 92, 105, 114).

Tab. VIII: Literaturangaben über den Elektrolyt- und Wassergehalt des Rattenmyokards

	%H ₂ O	Na/FG	Na/TG	K/FG	K/TG
Eigene Werte	78,13	39,85	183,0	79,1	369,1
Bajusz (1964)			147,1		319,8
Brendel et al. (1966)	79		193		366
Freed et al. (1959)			172		317
Noonan et al. (1941)				84,7	
Reulen et al. (1966)	79,16		193,05		366,9
Staib et al. (1968)	77,7	38,2		74,4	

Elektrolytgehalte des Rattenmyokards in mVal/kg TG- bzw. FG. Wasserwerte ausgedrückt in Prozent des FG. Angegeben sind die Mittelwerte.

Die Angaben über Messungen am menschlichen Herzmuskel sind zum Teil recht widersprüchlich (2, 43, 59, 107, 130). Unterschiedliche Bestimmungsmethoden und die Schwierigkeiten der artefaktfreien Gewebsgewinnung beim Menschen mögen der Grund dafür sein.

Das isolierte Warmblüterherz lagert in Hypothermie Wasser ein (1, 28, 30, 91, 107), akkumuliert Natrium (28, 44, 91, 107, 129) und verliert Kalium (44, 91, 107). Unsere Ergebnisse bestätigen dies. Schon die Abkühlkontrollen, die nur ca. 90 Sekunden einer hypothermen Auswaschperfusion ausgesetzt sind, entwickeln ein Ödem, zeigen eine Zunahme des Natriumgehaltes und einen Kaliumverlust. Gleichgerichtete Veränderungen finden sich bei allen Gruppen in wechselnd ausgeprägtem Maße.

Die Abbildung 6 zeigt, daß der Wassergehalt in einer linearen Abhängigkeit zur Natriumzunahme steht. Die Schlußfolgerung liegt nahe, daß Natrium in die Zelle gelangt und das Wasser dem entstandenen osmotischen Gradienten folgt. Die Natriumaufnahme stellt somit einen führenden Parameter bei der Entstehung des Ödems dar.

Auch zwischen der Natriumzunahme und dem Kaliumverlust besteht eine lineare Beziehung. Je nach Korrelation zum Trocken- bzw. Frischgewicht ergibt sich dabei ein Verhältnis von 4 : 1 bzw. 1 : 1.

Die Gleichungen der linearen Regression haben folgende Form:

$$\text{TG:} \quad \text{K}^+ = -0,24 \text{ Na}^+ + 408 \text{ (mVal/kg)}; r = -0,82;$$

$$\text{FG:} \quad \text{K}^+ = -0,83 \text{ Na}^+ + 112 \text{ (mval/kg)}; r = -0,96;$$

Durch die Berechnung der Elektrolyte als Funktion des stark veränderlichen Frischgewichtes wird ein nahezu äquimolarer Austausch vorge-täuscht. Für die Gesamtbilanzierung der Gewebeelektrolyte unter den vorliegenden Versuchsbedingungen mit der Entwicklung eines extremen Ödems bei einigen Gruppen ist es deshalb notwendig, das Trockenge-wicht, das in engen Grenzen konstant bleibt, zugrunde zu legen. Abbil-dung 6 zeigt die Regressionsgerade der $\text{H}_2\text{O}-\text{Na}^+$ Korrelation bezogen auf das Trockengewicht.

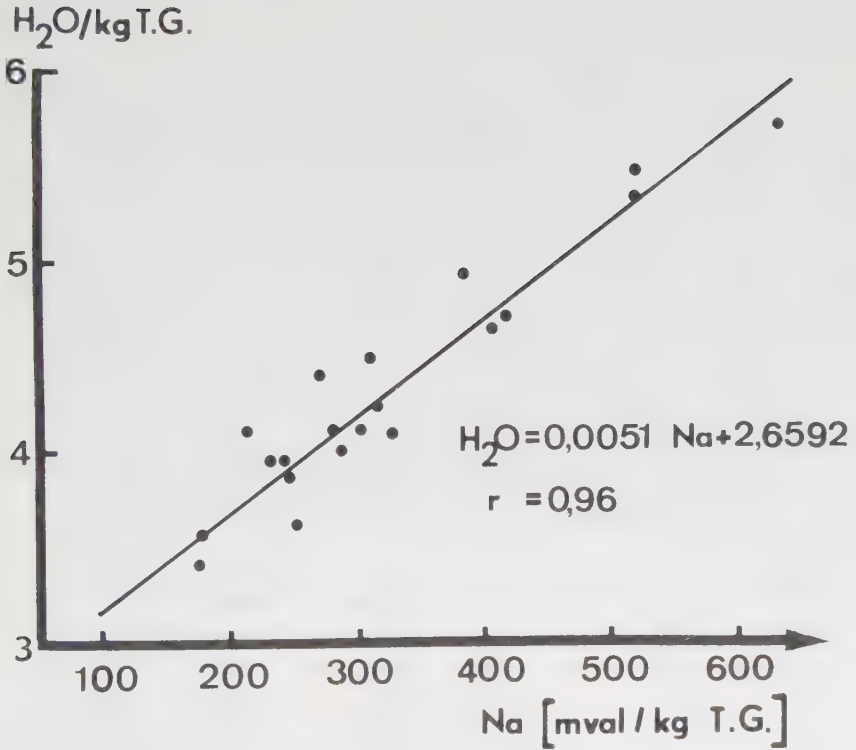


Abb. 6: H_2O -Na-Korrelation im Rattenmyokard nach 4stündiger hypothermer Konservierung und während parabiotischer Reperfusion

Mittelwerte sämtlicher Gruppen

Die wesentlich stärkere Proteinbindung scheint das Kalium zu hindern in gleichem Maße aus der Zelle zu gelangen.

Es kommt also zum Anstieg der Kationensumme (107), zu einer Netto-ionenaufnahme und zum Ödem.

Normotherme An- oder Hypoxie haben nach den Angaben vieler Autoren auf den Elektrolyt- und Wassergehalt eine der Hypothermie qualitativ gleiche Wirkung (1, 14, 20, 23, 30, 44, 51, 54, 83, 87, 129, 138). Es scheint Einigkeit darüber zu bestehen, daß es überein durch Sauerstoffmangel bedingtes Energiedefizit zum Erliegen des aktiven Transportes und so zu Kaliumverlusten bei gleichzeitigem Einstrom von Natrium und Wasser kommt. Das ließe bei unseren Versuchen die stärksten Veränderungen dort erwarten, wo Hypothermie und Anoxie zusammentreffen: beiden anaerob konservierten Herzen. Abbildung 7 zeigt jedoch, daß für die Stärke des Ödems die Art der Konservierung (Lagerung oder Perfusion) und nicht das Angebot von Sauerstoff und damit der Gehalt an energiereichen Phosphaten entscheidend ist. Nach diesen Beobachtungen kommt eine ausschließlich energieabhängige Ödementstehung nicht in Frage.

In Abbildung 7 sind einige Parameter aus dem Metabolitstatus den Wasserwerten nach 4stündiger hypothermer Konservierung gegenübergestellt.

Die Diskrepanz wird schon bei den Abkühlkontrollen deutlich, die bei gleichem ATP-Gehalt, bei höheren KrP-Werten und bei einem höheren ATP/ADP-Quotienten im Vergleich zu den Nullwerten ein deutliches Ödem aufweisen. Gegen ein energieabhängiges Ödem sprechen unter anderem auch die Ergebnisse der aerob perfundierten Herzen. Sie zeigen die besten KrP-Werte, den höchsten ATP/ADP-Quotienten und den niedrigsten MS/BTS-Quotienten der konservierten Gruppen und entwickeln dennoch die stärkste Schwellung.

Ein ähnlich energieunabhängiges Ödem beschreibt MENDLER (88) am Gehirn der Ratte und postuliert für das Ödem in Hypothermie einen anderen Pathomechanismus als den für das Ödem in Normothermie, nämlich den der sogenannten "Kälteschwellung".

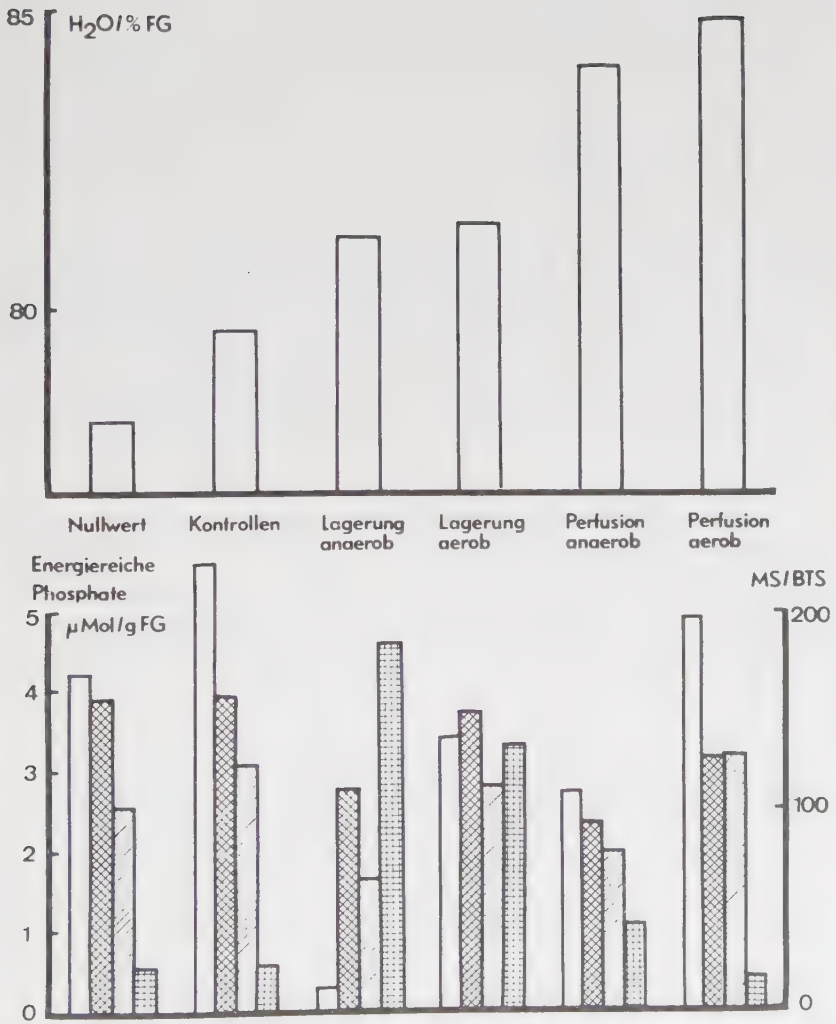


Abb. 7: Wasser- und Metabolitgehalte des Rattenmyokards nach 4stündiger hypothermer Konservierung bei 2°C
 KrP: ATP: ATP/ADP: MS/BTS:

REULEN (102) beobachtete den Beginn der Ödembildung in normothermer Hypoxie erst, wenn der ATP-Gehalt längere Zeit unter 80 % der Norm abgesunken war. Die Kälteschwellung entwickelt sich aber schon bei intaktem Metabolismus.

Zum Beleg seien noch einmal die Ergebnisse der Abkühlkontrollen herangezogen: bei unverändertem ATP-Gehalt hat bereits nach eineinhalb minutiger Hypothermie der Gewebsgehalt an Natrium um 50 mVal/kg TG zugenommen, verbunden mit einer signifikanten Schwellung.

Eine Erklärung für diese Vorgänge findet man in der von HOGKIN und KEYNES (55) beschriebenen unterschiedlichen Temperaturempfindlichkeit von aktiven und passiven Ionenbewegungen. Für die Hypothermie bedeutet dieser unterschiedliche Q_{10} -Wert von 3 : 1, daß das Gleichgewicht zwischen aktivem Transport aus der Zelle und passivem Einstrom in die Zelle für Natrium zugunsten der Einwärtsdiffusion verschoben ist (101).

Die treibende Kraft für die Entstehung dieser "Kälteschwellung" wäre demnach im Konzentrationsgradienten zwischen intra- und extrazellulärem Natriumgehalt zu suchen. Diese Annahme findet Bestätigung in einem Befund von REULEN (102), der die Kälteschwellung des Gehirns durch Perfusion mit einer natriumarmen Lösung stark abschwächen konnte.

Auch unsere Ergebnisse sprechen für eine solche Erklärung des Ödems: wir finden bei den kalt perfundierten Herzen eine wesentlich stärkere Zunahme des Gewebswassers, da hier der treibende Konzentrationsgradient ständig aufrechterhalten wird, während er sich bei den kalt gelagerten durch eine Angleichung zwischen extra- und intrazellulären Konzentrationen selbst erschöpft.

Daß nun die stärkere Temperaturempfindlichkeit des aktiven Transports ihrerseits keine metabolischen Ursachen hat, zeigen die Befunde von HOGKIN und KEYNES, die am Riesenaxon bei Temperatursenkung von 18° C auf 0° C eine sofortige Abnahme des Natriumeffluxes und einen prompten Anstieg bei der Wiedererwärmung beobachteten, was im Gegensatz zu der verzögerten Erholung von Transportvorgängen steht, wie

man sie nach Stoffwechsellinhibition findet (56). Eine mögliche Erklärung für den unterschiedlichen Q_{10} wäre einerseits eine Änderung der Membraneigenschaften im Sinne einer Permeabilitätssteigerung (50, 60, 66), oder andererseits die Temperaturabhängigkeit der ATPase, wie sie als Folge einer Konformationsänderung des Enzymproteins diskutiert wird (132).

Die Frage, ob der Zusatz von osmotisch wirksamen Nichtelektrolyten zur Perfusions- oder Lagerungslösung in der Lage ist, die Ödembildung in Hypothermie zu verhindern, findet in der Literatur widersprüchliche Beantwortung. Während dem niedermolekularen Dextran von ENERSON (30) eine temperaturunabhängige, von JONES (68), WEBB (127) und KAMIYAMA (70) eine hypothermieabhängige Wirksamkeit gegen Wasseraufnahme zugesprochen wird, läßt sich nach ARNOLD, BRETSCHNEIDER, KAMMERMEIER, KIRSCH und LÜBBERS (bei JUST 69) das Myokardödem durch Zusatz osmotisch wirksamer Substanzen nicht verhindern. Auch bei unseren Versuchen entwickelte sich trotz Dextranzusatz ein erhebliches Ödem, das sich zudem in der Reperfusion langsamer zurückbildete, als das der ohne Zusatz perfundierten Herzen. Dieser Effekt ließe sich damit erklären, daß niedermolekulare Anteile des Dextran₄₀ während der Perfusion im Gewebe eingelagert werden und so den interstiellen kolloidosmotischen Druck erhöhen. Während der Reperfusion wird dadurch eine rasche Ausschwemmung des Ödems verhindert.

III. Energiestoffwechsel und Glykolyse während hypothermer Konservierung

Ein Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Werten zeigt, daß in den hier beschriebenen Versuchen ATP und KrP niedriger, die energieärmeren Abbaustufen höher gemessen wurden.

Tab. IX: Literaturangaben über die Metabolitgehalte des Rattenmyokards.

	KrP	ATP	ADP	AMP
Eigene Werte	4,21	3,93	1,56	1,16
DEUTICKE et al. (1966)		4,28	1,05	0,16
FLECKENSTEIN et al. (1959)	6,8	4,12	0,71	0,53
GERLACH et al. (1963)	5,5	4,28	1,05	0,16
KIRPEKAR et al. (1959)		3,67	1,18	0,94
RICHMAN et al. (1964)		4,10	0,41	0,19

Angaben in $\mu\text{Mol/g FG}$

Höhere KrP- und ATP-Konzentrationen wurden beim Hund gefunden (4, 6, 34, 49, 115, 137); andere Labortiere, wie Kaninchen und Meerschweinchen differieren in diesen Parametern wenig von der Ratte (60, 64, 65).

Angaben über Metabolitbestimmung am menschlichen Myokard findet man bei GOTT et al. (1959) und SEBENING (1967).

Eine Erklärung für unsere niedrigen Werte liegt in der Tatsache, daß wir auf Grund verfahrenstechnischer Überlegungen auf die optimale Fixierung nach WOLLENBERGER (135) zugunsten einer für unsere Experimente leichter standardisierbaren Methode verzichteten. In dieser Arbeit kam es weniger auf die Absolutwerte, als vielmehr auf vergleichbare Relationen zwischen den einzelnen Gruppen an.

Die KrP-Werte der Abkühlkontrollen kommen den "Idealwerten" aus der Literatur näher (134). Bei dieser äußerst stabilen Fraktion der energiereichen Metabolite machte sich die Abkühlung durch die hypotherme Vorperfusion, die die Zeit bis zum vollständigen Stillstand des Stoffwechsels in flüssigem Stickstoff verkürzt, besonders deutlich bemerkbar.

Die tiefe Hypothermie ist nach Meinung vieler Autoren die beste Methode, den metabolischen Bedarf des Herzens zu senken (11, 47, 77, 90). Neben der kältebedingten Drosselung aller Stoffwechselvorgänge kommt beim Herzen hinzu, daß die mechanische Aktivität, die den größten Teil

der Energie verbraucht, beim isolierten Rattenherzen unterhalb 15°C sistiert. Trotz tiefer Hypothermie kommt jedoch der Stoffwechsel nicht völlig zum Erliegen. Energieverbrauchende (48) und energieliefernde (91) Prozesse gehen weiter. GOTT (46) gibt für die Bedarfsenkung einen Q_{10} von 2 an, was für die Temperatur von 2°C einen Ruhestoffwechsel von etwa 10 % der Norm erwarten ließe (gemessen am O_2 -Verbrauch (84)).

IDRISS (58) beschreibt, daß ein völliger Stoffwechselstillstand nur durch eine Temperatursenkung auf -70°C erreicht werden kann.

Unsere Befunde zeigen, daß eine der Abnahme der Energiebereitstellung parallele Bedarfsenkung auf die Dauer auch nicht durch tiefe Hypothermie erreicht wird. Ein Abfall der energiereichen Metabolite zeigt sich bei allen Gruppen. Die Abnahme von ATP ist bei den aerob konservierten Herzen jedoch geringer. Beim Vergleich der beiden Konservierungsmethoden - Lagerung und Perfusion -, findet sich der stärkere ATP-Verlust bei den perfundierten Organen. Dies bestätigt die Angaben vieler Autoren (62, 74, 79, 93, 113), daß die anaerobe Glykolyse, die in Anoxie die einzige Energiequelle ist, nicht zur vollen Energiebedarfsdeckung ausreicht.

Der niedere Gesamtadeninnukleotidgehalt der perfundierten Herzen erklärt sich aus dem ständigen Abtransport von AMP-Abbauprodukten wie Adenosin, Inosin und Hypoxantin. Diese Metabolite können im Gegensatz zu den phosphorylierten Stufen leicht durch die Zellwand diffundieren (1, 27, 41, 72) und werden durch die Perfusion ausgeschwemmt, während sich bei den gelagerten Herzen zwischen Intra- und Extrazellulärraum ein Gleichgewicht einstellen dürfte. Das gleiche gilt für die Milchsäure, die ebenfalls durch die Dauerperfusion ausgewaschen wird, nur daß hier die höheren Werte naturgemäß bei den anaerob behandelten Organen auftreten.

Ein weiterer Grund für den starken ATP-Abfall ist die starke Schwellung der perfundierten Herzen und die dadurch entstehende Unterperfusion.

Die Angabe der ATP-Konzentration in Abhängigkeit vom Frischgewicht verkleinert selbstverständlich den numerischen Wert bei den stärker

geschwollenen, also den perfundierten Herzen zusätzlich.

Der Anstieg des Quotienten MS/BTS ist ein deutliches Zeichen für den Sauerstoffmangel, der es der Atmungskette unmöglich macht, über die Oxidation von NADH^+ das Gleichgewicht auf die Seite der Brenztraubensäure zu verschieben (13, 84, 111).

Trotz des niedrigeren ATP-Gehaltes weisen die perfundierten Herzen einen höheren Gehalt an KrP auf. Dies kann man als Hinweis darauf deuten, daß das KrP nur mit einer kleinen Fraktion des zellulären ATP's über die LOHMANN-Reaktion im Gleichgewicht steht. Es liegen verschiedene Anhaltspunkte für eine derartige ATP-Kompartimentierung vor (40, 49, 74, 75, 78). Der kleinste KrP-Gehalt der anaerob gelagerten Gruppe läßt sich durch eine pH-Abhängigkeit der LOHMANN-Reaktion, wie mehrere Autoren sie beschreiben (29, 94, 106), erklären, da diese Gruppe auch den höchsten Milchsäurewert aufwies.

Die Entscheidung der Frage, ob die relativ hohen Konzentrationen an energiereichen Metaboliten der aerob gelagerten Herzen eine Folge besserer Sauerstoffversorgung sind oder durch eine zusätzliche Enzymhemmung durch den Überdruck bewirkt wurden (5, 85, 116), lassen unsere Befunde nicht zu. Die Sauerstoffpenetration, die von BLOCH (16) mit 0,63 inch. = 1,6 cm bei 3 atm. O_2 angegeben wird, würde bei dem Durchmesser der Rattenherzen von ca. einem Zentimeter jedenfalls für eine verbesserte Oxygenierung ausreichen.

Zusammenfassend bestätigen unsere Ergebnisse am Ende der Konservierungszeit die Aussagen vieler Autoren (62, 74, 79, 93, 113), daß das Myokard trotz Bedarfsenkung durch Hypothermie die für eine volle Funktionstüchtigkeit bei Wiedererwärmung notwendigen Energieträger nicht bereitstellen kann, und weiter, daß auch die Anreicherung der Perfusionslösung mit Sauerstoff oder die Lagerung in hyperbarer O_2 -Atmosphäre die metabolische Situation nicht ausreichend verbessern kann.

IV. Erholungsfähigkeit nach 4stündiger hypothermer Konservierung

Die Annahme, eine bessere metabolische Ausgangslage führe zwangsläufig zu einer schnelleren Erholung, läßt sich durch unsere Befunde nicht verifizieren. Die Kälteschwellung verhindert durch die Kompression der kleinen intramyokardialen Gefäße eine ausreichende Durchblutung und damit die Deckung des durch die Wiedererwärmung und das Einsetzen der mechanischen Tätigkeit rasch steigenden Bedarfs an Sauerstoff. Es kommt zu einem Abfall des durch aufwendige Verfahren konservierten Energiegehaltes und zu einer Nivellierung mit anfänglich energieärmeren Gruppen. Siehe dazu Tabelle X.

Die Verluste an Adenosinphosphaten sind bei den aerob behandelten Herzen wegen ihrer ursprünglich günstigeren Ausgangslage prozentual deutlicher.

Allein die anaerob gelagerte Gruppe, die Gruppe also mit der geringsten Sauerstoffversorgung während der 4stündigen Konservierung, kann einen normalen KrP-Spiegel aufbauen; sie erreicht den höchsten ATP-ADP-Quotienten, obwohl der Abbau über AMP zu diffusiblen Verbindungen wie Adenosin, Inosin und Hypoxantin (1, 27, 41, 72) bei dieser, wie auch der aerob gelagerten Gruppe, erst durch die Auswaschung in der Reperfusion zum Tragen kommt.

Viele Autoren ordnen diesem initialen ATP-Abfall eine morphologische oder enzymatische Schädigung durch Hypoxie oder Hypothermie zu. WILLMAN (132) gibt anoxiebedingte "Zerreissungen der mitochondrialen Enzymketten" an, COFFMAN (21) und BENTON (7) schließen aus ihren Befunden auf einen postanoxischen Enzymblock. Auch FEDELESOVA (32) führt den ATP-Abfall bei der Erholung nach 4stündiger hypothermer Konservierung trotz gleichbleibender Sauerstoffaufnahme auf eine mitochondriale Störung zurück.

Auf Grund unserer Befunde nehmen wir an, daß die durch die Kälteschwellung gestörte Mikrozirkulation hauptverantwortlich für diese Hemmung der energieliefernden Prozesse ist.

Nach ISSELHARD (65) u. a. ist die langsame Erholung von ATP (61) durch einen Mangel an phosphorylierbarem Substrat bedingt, der durch die Aus-

Tab. X: Veränderungen im Metabolitstatus des Rattenmyokards nach 15 Minuten Reperfusion im Anschluß an 4stündige hypotherme Konservierung

	Δ KrP	Δ ATP	$\Delta\Sigma$ AP	$\Delta \frac{ATP}{ADP}$
Anaerobe Lagerung	+3,89 (-0,11)	-0,14 (-1,30)	-1,14 (-2,23)	+1,26 (+0,37)
Aerobe Lagerung	-0,30 (-1,09)	-0,96 (-1,16)	-0,60 (-1,51)	-0,46 (-0,23)
Anaerobe Perfusion	+0,07 (-1,46)	-0,38 (-1,99)	-0,19 (-2,76)	+0,28 (-0,30)
Aerobe Perfusion	-2,44 (-1,74)	-0,89 (-1,69)	-0,84 (-2,50)	-0,80 (-0,18)
Aerobe Perfusion + Dextran ₄₀	-3,14 (-1,98)	-1,18 (-1,73)	-1,22 (-2,71)	-0,95 (+0,21)

Differenz vom Kontrollwert nach 4stündiger Konservierung in $\mu\text{Mol/gFG}$.
In Klammern die Differenz vom Nullwert.

waschung von AMP-Abbauprodukten entsteht. Das würde bei unseren Versuchen für die perfundierten Herzen zutreffen. Durch diesen Verlust an Bausteinen für die Adenosinsynthese kann nicht der "preformed pathway" beschriftet werden, sondern es wird eine "de novo" Synthese aus Asparagin, C_1 -Bruchstücken, Bikarbonat, Glycin, Glutamin und Folsäure notwendig (53, 65, 71). Dieser Vorgang benötigt selbst nach einer Serie kurzer Asphyxien einen Zeitraum von mehreren Stunden (9, 65). GERLACH (42) fand in postanoxischer Erholung eine auf das Doppelte gesteigerte Neubildung von Adosinnukleotiden.

Weiter mögen in diesem Zusammenhang die in den ersten Minuten der Reperfusion auftretenden Rhythmusstörungen in Form von stark energieverbrauchendem Flimmern oder Tachyarrhythmien eine Rolle spielen.

Die schnelle Erholung von KrP bei den anaerob gelagerten Herzen ist unter anderem dadurch möglich, daß Kreatin nicht aus der Zelle diffundieren kann und so für eine schnelle Rephosphorylierung zur Verfügung steht (63).

Die in der gesamten Erholungsphase zu den ATP-Spiegeln vergleichsweise hohen KrP-Werte könnten als weiterer Hinweis auf eine Kompartimentierung des ATP gedeutet werden (40, 49, 74, 78). Eine zusätzliche mögliche Erklärung bietet auch ein ATP-unabhängiger Syntheseweg des KrP, den FÖRSTER (37) und WEISSER (128) vermuten.

Entscheidend für den raschen Aufbau der energiereichen Phosphate bei den gelagerten Herzen ist aber das geringere Ödem, das eine bessere Durchblutung dieser Organe erlaubt.

In normothermer Aerobiose während der parabolischen Perfusion setzt die Rückbildung des Ödems ein, der aktive Transport kommt wieder in Gang, Natrium wird aus der Zelle gepumpt.

Abbildung 8 bietet einen Vergleich zwischen den Rückbildungsvorgängen bei den gelagerten und perfundierten Gruppen.

Eine irreversible Anoxieschädigung der Natriumpumpe mit progredientem Natriumeinstrom in der Erholung, wie HERCUS (52) angibt, finden wir nicht. Ein weiterer Kaliumabfall, wie ihn JENNINGS (67) und REDO

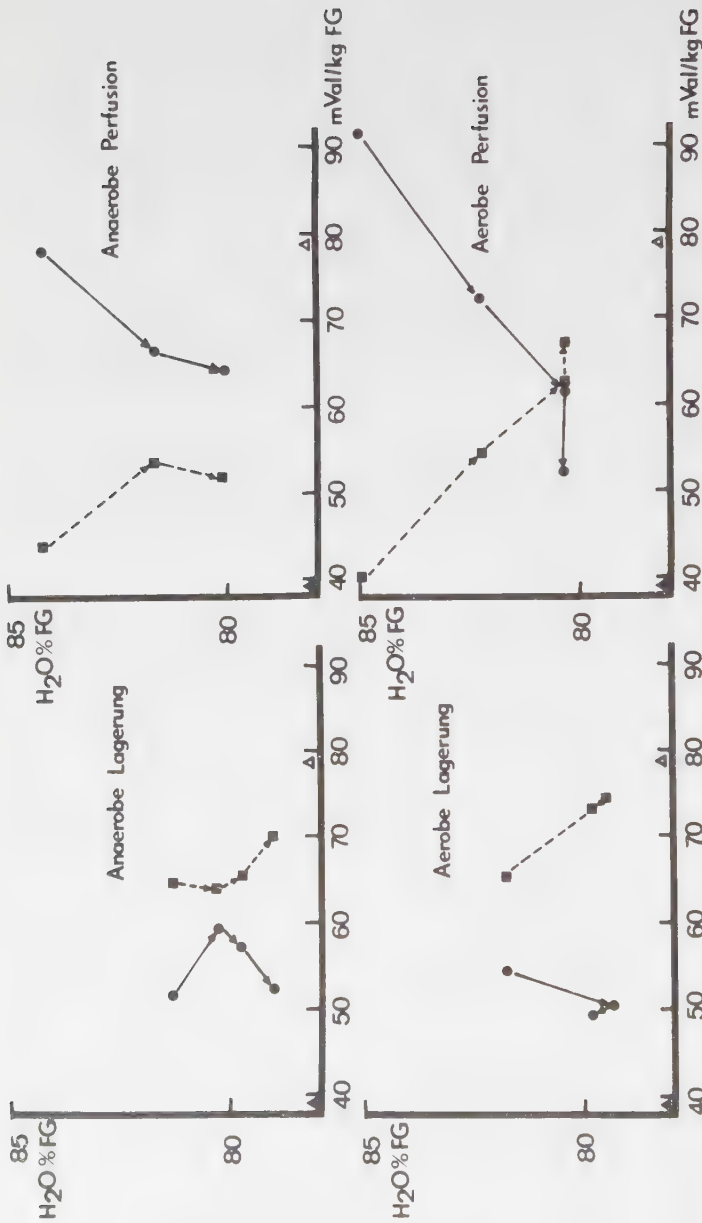


Abb. 8: Rückbildung des Ödems und der Elektrolytveränderungen im Rattenmyokard durch parabolische Perfusion nach 4 stündiger hypothermer Konservierung.

Zwischen den einzelnen Punkten liegen 15 Minuten Reperfusionen.

Natrium: ● → ● ; Kalium: ■ → ■ ; Nullwert Na: ▲ ; Nullwert K: △ .

(98) beschreiben, tritt nur bei den gelagerten Herzen auf. Eine metabolische Insuffizienz als Grund des Unvermögens, den Kaliumgradienten in der Erholung aufzubauen (101) müßte auch bei den ähnlichen Energie- spiegeln der perfundierten Herzen zum Tragen kommen. Vielmehr scheint der weitere Verlust durch das Auswaschen des bei hypothermer Lagerung in das Interstitium und den Intravasalraum diffundierten Kaliums verursacht zu sein.

Die kontinuierliche Rückbildung des Ödems, parallel zur Natriumelimination, trotz warmer Ischämie zu Beginn der Erholung und relativ niedrigen Phosphatwerten im weiteren Verlauf, kann in den Befunden von REICHEL (100) eine Erklärung finden, nach denen die Ionenpumpe einen Energiebedarf von lediglich 7 - 8 % des Ruhestoffwechsels hat und in Normothermie erst nach totalem ATP-Abbau zum Erleigen kommt.

Die Tabelle XI zeigt den Stand nach 30minütiger Erholung:

Tab. XI: Wasser- und Elektrolytgehalte des Rattenmyokards nach 30minütiger Erholung

Methode	H ₂ O/TG	Σ Na, K	Na/K
Abkühlkontrollen	3,59	552	0,50
Lagerung anaerob	4,00	605	0,87
Lagerung aerob	3,93	606	0,68
Perfusion anaerob	4,09	618	1,21
Perfusion aerob	4,11	593	0,96

Wasserwerte in kg/kg TG; Elektrolyte in mVal/kg TG. Angegeben sind die Mittelwerte (s. a. Tab. Ia-d).

Nach 30 Minuten Reperfusion sind die erheblichen Unterschiede im H₂O-Gehalt und der Ionensumme vom Ende der Konservierungszeit zwischen den einzelnen Gruppen weitgehend ausgeglichen. Signifikant schlechter sind dagegen die Natrium-Kalium Quotienten bei den perfundierten Herzen.

Daß trotz signifikanter Verschiebungen im Na-K-Verhältnis die Herzen schlagen konnten, entspricht den Befunden TAMAI's (120) und anderer Autoren, die ein normales Ruhepotential fanden, bevor sich die Kationenwerte normalisiert hatten. Es ist jedoch festzuhalten, daß in der vorliegenden Versuchsanordnung über die mechanische Effizienz dieser Kontraktionen keine quantitative Aussage möglich ist.

V. Elektrokardiogramm

Die Aufzeichnungen der Herzstromkurven der konservierten Herzen während der parabolischen Perfusion können nur mit großem Vorbehalt zur Beurteilung der einzelnen Konservierungsmethoden verwendet werden. Wir fanden in jeder einzelnen Gruppe große Streubreiten der gemessenen Größen; auch ließen sich keine schlüssigen Korrelationen (z. B. zwischen Elektrolytverschiebungen und Verhalten der Herzfrequenz) finden.

Immerhin fielen zwischen dem Verlauf der EKG-Veränderungen bei den gelagerten und den perfundierten Herzen einige Unterschiede auf:

Nachdem die gelagerten Herzen sofort, wenn auch meist etwas unregelmäßig, bei Beginn der Reperfusion zu schlagen begannen, setzte bei den perfundierten Herzen erst nach kurzer Zeit elektrischer und mechanischer Inaktivität die Herztätigkeit in Form von hochfrequentem Flattern oder Flimmern ein. Auch im weiteren Verlauf zeichneten sich die vorher gelagerten Herzen durch eine weit stabilere Aktion aus. Bei den perfundierten Organen trat wiederholt unvermittelt Sekunden bis wenige Minuten dauerndes Flimmern auf. Auch beobachteten wir spontane intermittierende Spannungsschwankungen.

Dieses verzögerte Einsetzen einer überdies stark unregelmäßigen Herzaktion der perfundierten Herzen führen wir auf die wesentlich ausgeprägteren Elektrolytverschiebungen durch die Perfusion und den damit erschwerten Aufbau eines Membranpotentials zurück. Das durch den starken Natriumeinstrom entstandene Ödem sehen wir auch als Grund für die Niederspannung an, die wir bei den perfundierten Herzen messen konn-

ten. Obwohl in der vorliegenden Versuchsanordnung keine quantitativen Aussagen über die Effizienz der Herzaktionen gemacht werden können, würde man auch auf Grund der Ekg-Aufzeichnungen das bessere funktionelle Resultat bei den gelagerten Herzen erwarten.

VI. Beurteilung der einzelnen Gruppen

Als Zeichen einer guten Erholungsfähigkeit gelten Normalisierung der Metabolite des aeroben Stoffwechsels, wie KrP und die Adenosinphosphate, und als Kriterium für die Wiederaufnahme der Aerobiose ein niedriger MS-BTS-Quotient, weiter eine rasche Rückbildung des Ödems bei gleichzeitiger Normalisierung der Elektrolytverhältnisse und damit der bioelektrischen Größen.

Die Werte der Abkühlkontrollen in der Erholung zeigen, daß das hier beschriebene Modell eine solche Erholung zuläßt, den Anforderungen einer Beurteilung von verschiedenen Konservierungsmethoden also gerecht wird.

Aus den Tabellen I und II und den Abbildungen 2, 4 und 5 geht hervor, daß bei allen Gruppen, die länger als 30 Minuten reperfundiert wurden, in der letzten Viertelstunde eine Verschlechterung der metabolischen Situation eintritt. Die Elektrolyt- und Wassergehalte verändern sich dabei nur wenig oder verbessern sich sogar in einzelnen Parametern. Daß trotzdem einzelne Herzen in eben derselben Zeit ihre Konzentrationen an energiereichen Phosphaten weiter steigern konnten, macht deutlich, daß der Abfall bei den anderen Versuchen durch Faktoren herbeigeführt wurde, die nicht in jedem Fall zur Wirkung kommen müssen.

Es fiel auf, daß in vielen Versuchen in der letzten Viertelstunde eine Kreislaufverschlechterung bei dem perfundierenden Tier eintrat. Der arterielle Mitteldruck sank dabei auf Werte um 40 mmHg. Weiter mag eine Rolle spielen, daß es in manchen Fällen notwendig war, Narkosemittel nachzugeben. Mehrfache Überprüfungen der Hämolyse und des pH-Wertes erbrachten keine weiteren Hinweise. Bei keinem der Versuche wurde im Perfusionssystem Gerinnelbildung beobachtet. Obwohl eine endgültige Erklärung für das Absinken der energiereichen Phosphate

nach 30 Minuten Reperfusion nicht gegeben werden kann, spielt die Verschlechterung der Kreislauftsituation der perfundierenden Tiere unserer Ansicht nach die entscheidende Rolle.

Die oben genannten Kriterien einer guten Erholungsfähigkeit finden wir bei den gelagerten Herzen im wesentlichen erfüllt. Der höhere Gehalt an energiereichen Nukleotiden der aerob gelagerten Herzen am Ende der Konservierung kann nicht über die Ischämie am Beginn der Reperfusion gerettet werden, sodaß letzten Endes auf die technisch aufwendige hyperbare Oxygenierung verzichtet werden kann.

Die perfundierten Herzen sind zwar ebenfalls in der Lage, das Ödem zurückzubilden, die starke Schwellung führt aber zu einer persistierenden Anaerobiose während der ersten Zeit der Reperfusion, die sich am steigenden MS-BTS-Quotienten zeigt.

Bei der anaerob perfundierten Gruppe addieren sich die Schäden von Perfusion und Anoxie.

Die rasche Verschlechterung bei den mit Dextransatz perfundierten Herzen führen wir auf das oben erwähnte "rebound"-Phänomen zurück.

Der Grund der schlechten Sauerstoffversorgung aller perfundierten Herzen ist in einer ödembedingten Drosselung der Mikrozirkulation zu sehen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde ein Modell der Herzkonservierung an der Ratte vorgestellt, das es erlaubt, die Elektrolytbewegungen im Rattenmyokard durch hypotherme Lagerung und hypotherme Dauerperfusion und in der Erholung durch Perfusion mit oxigeniertem Vollblut über einen parabiotischen Wirt zu beobachten. Die Versuche wurden an 205 männlichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt.

Verglichen wurden folgende Konservierungsmethoden:

Hypotherme Lagerung in Ringerlösung bei 2°C ;
hypotherme Lagerung unter 3 atm Sauerstoffüberdruck;
hypotherme Perfusion mit O_2 -äquilibrierter Ringerlösung;
hypotherme Perfusion mit N_2 -äquilibrierter Ringerlösung;
hypotherme aerobe Perfusion mit Dextran₄₀-Zusatz.

Zur Beurteilung wurden mit enzymatisch-optischen Tests KrP, ATP, ADP, AMP, MS und BTS und flammenphotometrisch der Gewebsgehalt an Natrium und Kalium, sowie der H_2O -Gehalt gravimetrisch bestimmt. Die Herzaktionen in der Reperfusion wurden durch die Aufzeichnung der Herzstromkurven dokumentiert. Die Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

Die Dauerperfusion mit oxigenerter Ringerlösung verhindert größere Verluste an energiereichen Metaboliten (Δ KrP: - 14 %, Δ ATP: - 20 %), führt aber zu starken Elektrolytveränderungen im Sinne eines Kaliumverlustes (Δ K^+ : - 24 %) und einer Natriumaufnahme (Δ Na^+ : + 172 %), die eine erhebliche Schwellung zur Folge haben (Δ H_2O : + 44 %). Bei der Perfusion mit Ringerlösung, die mit Stickstoff äquilibriert war, kommt ein starker Abfall der energiereichen Metabolite hinzu (Δ KrP: - 52 %, Δ ATP: - 41 %). Der Zusatz von Dextran₄₀ zur Perfusionslösung kann die Ödementstehung nicht verhindern.

Durch Lagerung in gekühlter Ringerlösung kommt es zwar zu einem starken Absinken der energiereichen Phosphate (Δ KrP: - 93 %, Δ ATP: - 30 %), die Elektrolytveränderungen (Δ K^+ : - 4 %, Δ Na^+ : + 16 %) und damit das Ödem (Δ H_2O : + 10 %) sind aber wesentlich weniger ausgeprägt. Die hypotherme Lagerung unter Sauerstoffüberdruck ist überdies

in der Lage, einen besseren Metabolitstatus aufrechtzuerhalten (Δ KrP: - 39 %, Δ ATP: - 5 %).

Als Entstehungsmechanismus des energieunabhängigen Ödems wird eine temperaturbedingte Dissoziation von aktivem Kationentransport und passiver Diffusion diskutiert.

Das stärkere Ödem bei den perfundierten Herzen führt über eine Drosselung der Mikrozirkulation zu einer progredienten Anaerobiose und verzögert die Erholung im Vergleich zu den gelagerten Organen.

Durch die ausgeprägten Elektrolytverschiebungen kommt es zu Störungen der Erregungsbildung und der Reizleitung während der parabiotischen Reperfusion. Die beste Erholungsfähigkeit wurde bei den anaerob gelagerten Herzen gefunden.

Für den Zeitraum einer 4stündigen Konservierung scheint demnach die einfache hypotherme Lagerung die beste der untersuchten Methoden zu sein.

F. LITERATUR

1. Adolph, E.F. und J. Richmond:
Water exchanges of isolated mammalian tissues at low temperatures.
Amer. J. Physiol. 187: 437 (1956)
2. Alexander, L. C.; A. J. Boyle; L. T. Iseri; R. S. McCaughey und
G. B. Myers:
Electrolyte and water content of cardiac and skeletal muscle in nor-
mals, ventricular hypertrophie and infarktion.
J. lab. clin. Med. 36: 796 (1950)
3. Bajusz, E.:
Elektrolyt-Verschiebungsmechanismus im Herzmuskel und seine
Bedeutung für Pathogenese und Prophylaxe nekrotisierender Cardio-
pathien.
Drug. Res. 14: 1115 (1964)
4. Bassenge, E.; A. Schott; P. Walter und U. Doutheil:
Energereiche Phosphate in verschiedenen Schichten des Myokards
bei Unterperfusion des Coronarsystems.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300: R54 (1968)
5. Bean, J. W. und G. Rottschaffer:
Reflexogenic and central structures in oxygen poisoning.
J. Physiol., Lond. 94: 294 (1938)
6. Benson, E. S.; G. T. Evans; B. E. Hallaway und C. Phibbs:
Myocardial nucleotides and creatine phosphate in anoxic cardiac
arrest.
Fed. Proc. 19: 116 (1960)
7. Benson, E. S.; G. T. Evans; B. E. Hallaway; C. Phibbs und E. F.
Freier:
Myocardial creatine phosphate and nucleotides in anoxic cardiac
arrest and recovery.
Amer. J. Physiol. 201: 687 (1961)

8. Bergmeyer, H. U.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße
9. Berne, R. M.:
Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of
coronary blood flow.
Amer. J. Physiol. 204: 317 (1963)
10. Bernsmeier, A. und W. Rudolf:
Myokardstoffwechsel.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch. 27: 59 (1961)
11. Bing, R. J.:
Myocardial metabolism.
Circulation 12: 635 (1955)
12. Bing, R. J.:
Der Myokardstoffwechsel.
Klin. Wschr. 34: 1 (1956)
13. Bing, R. J.:
Über den Stoffwechsel des intakten Herzens.
Verh. dtsh. Kreisl. Forsch. 27: 145 (1961)
14. Blackstone, E. H.; R. H. Evans; F. A. O. Eckner; A. Drake und
P. V. Moulder:
Perfusion-induced myocardial injury.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 56: 689 (1968)
15. Bliss, H. A. und R. J. Adolph:
Effect of experimental congestive heart failure and acetylstrophan-
tidine on myocardial electrolyte and water content.
Circulat. Res. 13: 207 (1963)
16. Bloch, J. H.; W. G. Manax und Z. Eyal:
Heart preservation in vitro with hyperbaric oxygenation and hy-
perthermia.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 48: 969 (1964)

17. Brendel, W.; Ch. Müller; H. J. Reulen und K. Messmer:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie II: Beziehungen
zur klinischen und biologischen Überlebenszeit.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 288: 220 (1966)
18. Burck, H. C.:
Veraschungsschnellmethode zur flammenphotometrischen Be-
stimmung von Gewebsnatrium und -kalium.
Klin. Wschr. 39: 751 (1961)
19. Burlington, R. F.; B. K. Whitten; C. M. Sidel; M. A. Posiviata
und J. A. Salkovitz:
Effect of hypoxia on glycolysis in perfused hearts from rats and
ground squirrels (*Citellus lateralis*)
Comp. Biochem. Physiol. 35: 403 (1970)
20. Calkins, E.; I. M. Taylor und A. B. Hastings:
Potassium exchange in the isolated rat diaphragm; Effect of
anoxia and cold.
Amer. J. Physiol. 177: 211 (1954)
21. Coffman, J. D.; F. B. Lewis und D. E. Gregg:
Effect of prolonged periods of anoxia on atrioventricular conduction
and cardiac muscle.
Circulat. Res. 8: 649 (1960)
22. Coper, H.; H. Herken und W. Koransky:
Zur Bestimmung der Adeninucleotide des Herzmuskels.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 241: 402 (1961)
23. Creese, R.:
Measurement of cation influxes in rat diaphragm.
Proc. roy. Soc. B. 142: 497 (1954)
24. Crosby, J. K.; T. L. Taylor und W. A. Reed:
Intra-abdominal Storage of the transplanted canine heart.
Arch. Surg. Chicago 99: 728 (1969)

25. Cummings, J.R.:
Electrolyte changes in heart tissues and coronary arterial and
venous plasma following coronary occlusion.
Circulat, Res. 8: 865 (1960)
26. Denkert, E.:
Eine verbesserte Methode zur Bestimmung des Wasser-, Elek-
trolyt- und Substratgehaltes von kleinen Gewebsproben.
Zschr. d. Dtsch. Verb. Techn. Assist., 19. Jahrg., Heft 2,
(1973)
27. Deuticke, B. und E. Gerlach:
Abbaufreier Nucleotide in Herz, Skelettmuskel, Gehirn und Le-
ber der Ratte bei Sauerstoffmangel.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 292: 239 (1966)
28. Dick, D.A.T.:
Cell Water
Butterworths London (1966)
29. Elze, P.; V. Sinz und G. Kückler:
Einfluß gesteigerter H^+ -Ionen-Konzentration im Milieu auf die
Konzentrationen der energiereichen Phosphate und das Membran-
potential des isolierten Froschskelettmuskels.
Acta biol. med. germ. 19: 297 (1967)
30. Enerson, D.M.:
Cellular swelling: I. Hypothermia, graded hypoxia, and the os-
motic effects of low molecular weight dextran on isolated tissues.
Ann. Surg. 163: 169 (1966)
31. Eyal, Z.; W.G. Manax; J.H. Bloch und R. C. Lillehei:
Utilization of Chlorpromazine in heart storage and its combined
use with hyperbaric oxygen and hypothermia.
Surg. Gynec. Obstet. 120: 1237 (1965)

32. Fedelešová, M.; A. Ziegelhöffner und M. Hubka:
Untersuchungen über einige Substrat- und Enzym-Aktivitäten im
Gewebe und in Mitochondrien des isolierten Herzens.
Acta biol. med. germ. 14: 224 (1965)
33. Fedelešová, M.; A. Ziegelhöffner; A. Valachovič und M. Hubka:
Untersuchungen über den Herzstoffwechsel bei Coronarperfusion
nach hypothermer Lagerung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 290: 38 (1966)
34. Fedelešová, M.; A. Ziegelhöffner; K. Siska; V. Holec; J. Slezak;
J. Styk; J. Petras und V. Tregerova:
Myocardial metabolism after 24 hours' hypothermic and hyperbaric
preservation of the heart before transplantation.
Estrattoda "Annual Meeting of the International Study Group in
Cardiac Metabolism."
Milano-Gargnano, 25 - 28 Settembre 1969
35. Fleckenstein, A.; J. Janke und E. Gerlach:
Über den tatsächlichen Gehalt des Rattenherzens an Adeninucleo-
tiden.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 235: 243 (1959)
36. Fleckenstein, A.; J. Janke und E. Gerlach:
Konzentration und Turnover der energiereichen Phosphate des
Herzens nach Studien mit Papierchromatographie und Radiophos-
phor.
Klin. Wschr. 37: 451 (1959)
37. Förster, W. und B.E. Wahler:
Über den Einfluß verschiedener Substanzen auf den labilen Phos-
phatgehalt isolierter Meerschweinchenaurikel.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 240: 6 (1960)
38. Freed, S. C. und S. St. George:
Myocardial sodium and potassium content in relation to blood
pressure.
Amer. J. Physiol. 197: 214 (1959)

39. Garzon, A.A.; E. Kornberg; J. Pangan; J.H. Stuckey und K.E. Karlson:
Myocardial contractility after 24 hours of hypothermic (4°C) storage.
Cryobiol. 5: 347 (1969)
40. Gercken, G.:
Zur Theorie der Energieübertragung auf das contractile Element des Herzmuskels.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 283: 75 (1965)
41. Gerlach, E.; B. Deuticke und R.H. Dreisbach:
Der Nucleotidabbau im Herzmuskel bei Sauerstoffmangel und seine mögliche Bedeutung für die Coronardurchblutung.
Naturwissenschaften 50: 228 (1963)
42. Gerlach, E.; J. Pechau; P. Marko; Ch. Trendelenburg und H. Kammermeier:
Syntheseraten von Adeninnucleotiden, Ribonucleinsäuren und Protein im Herzen, sowie in Nieren- und Gehirnschnitten während postanoxischer Erholung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300: R 12 (1968)
43. Gleichmann, U.; W. Bircks; B. Bostroem und H. Kreuzer:
Kaliumverlust des Herzmuskels nach induziertem ischämischen Herzstillstand während der extrakorporalen Zirkulation.
Z. ges. exp. Med. 143: 97 (1967)
44. Gollan, F.; G.G. Rudolf und N.S. Olsen:
Electrolyte transfer during hypothermia and anoxia in dogs.
Amer. J. Physiol. 189: 277 (1957)
45. Gott, V.L.; M. Bartlett; J.A. Johnson; D.M. Long und C.W. Lillehei:
High energy phosphate levels in the human heart during potassium-citrate arrest and selective hypothermic arrest.
Surg. Forum 10: 544 (1959)

46. Gott, V.L.; D. M. Long; J. A. Johnson; M. M. Bartlett und C. W. Lillehei:
Glykogen, lactic acid and high-energy phosphate levels during hypothermic arrest of the human heart.
Circulation 20: 703 (1959)
47. Greenberg, J. J.; L. H. Edmunds und R. B. Brown:
Myocardial metabolism and post arrest function in the cold and chemically arrested heart.
Surgery 48: 31 (1960)
48. Greenberg, J. J. und L. H. Edmunds:
Effect of myocardial ischemia at varying temperatures on left ventricular function and tissue oxygen tension.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 42: 84 (1961)
49. Gudbjarnson, S.; P. Mathes und K. G. Ravens:
Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle.
J. molec. cell. Cardiol. 1: 325 (1970)
50. Heinrich, G.; G. E. Holle; R. Schautz und D. Helbig:
Der Einfluß der kontrollierten Hypothermie auf das Herz und die parenchymatösen Organe.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 293: 513 (1960)
51. Hennersdorf, G.; H. Hochrein und H. -P. Helwing:
Der Einfluß von Digitalis in therapeutischen und toxischen Dosen auf den Elektrolytstoffwechsel des suffizienten und insuffizienten isolierten Warmblüterherzens.
Z. Kreisl. Forsch. 58: 876 (1969)
52. Hercus, V. M.; R. J. S. Dowall und D. Mendel:
Sodium exchange in cardiac muscle.
J. Physiol. Lond. 129: 177 (1955)

53. Hinzen, D.H.; W. Isselhard; W. Mäurer und E. Geppert:
Einfluß verschiedener Substrate auf die post-asphyktische
Nucleotidsynthese im Kaninchenherzen in vivo.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 307: R 21 (1969)
54. Hochrein, H.; H.-P. Helwing; G. Hennersdorf; K. Krämer und
J. Kult:
Erregungsstörungen und myokardialer Elektrolytstoffwechsel.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 35: 207 (1969)
55. Hockerts, Th.; D. Helbig und W. Lamprecht:
Energiestoffwechsel des Herzens.
Thoraxchirurgie 9: 35 (1961)
56. Hodgkin, A. C. und R. D. Keynes:
Active transport of cations in giant axons from sepia and loligo.
J. Physiol. Lond. 128: 28 (1955)
57. Hufnagel, C. A.; P. W. Conrad; J. Schanno und R. Pifarré:
Profound cardiac hypothermia.
Ann. Surg. 153: 790 (1961)
58. Idriss, F. S.:
Whole organ preservation for transplantation.
Surg. Clin. N. Amer. 47: 29 (1967)
59. Iseri, L. T.; L. C. Alexander; R. S. Caughey; A. J. Boyle und
G. B. Myers:
Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in
heart failure and myocardial infarction.
Amer. Heart J. 43: 215 (1952)
60. Isselhard, W.:
Das Verhalten des Energiestoffwechsels im Warmblüterherzen
bei künstlichem Herzstillstand.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271: 347 (1960)

61. Isselhard, W. und H. Merguet:
Herzstoffwechsel bei künstlichem Herzstillstand und bei Reperfusion.
Thoraxchirurgie 11: 211 (1963)
62. Isselhard, W.; H. Merguet und J. Aengenvoort:
Vergleich des Herzstoffwechsels bei verschiedenen Methoden des künstlichen Herzstillstandes.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 286: 336 (1965)
63. Isselhard, W.:
Maßnahmen zur Verbesserung der Erholung des Herzens nach Anaerobiose.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319: 665 (1967)
64. Isselhard, W.; W. Berghoff; H. U. Schüler und C. Apostolopoulos:
Temperaturabhängigkeit der Änderungen im Stoffwechselstatus des künstlich stillgelegten, anaeroben Herzens.
Z. ges. exp. Med. 145: 30 (1968)
65. Isselhard, W.; D. H. Hinzen; E. Geppert und W. Mäurer:
Beeinflussung des postasphyktischen Wiederaufbaues der Adenin-nucleotide in Kaninchenherzen in vivo durch Substratangebot.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 320: 195 (1970)
66. Isselhard, W.; W. Mäurer, W. Stemmel; J. Krebs; H. Schmitz; H. Neuhoﬀ und A. Esser:
Stoffwechsel des Kaninchenherzens in situ während Asphyxie und in der post-asphyktischen Erholung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 316: 164 (1970)
67. Jennings, R. B.; H. M. Sommers; J. P. Kaltenbach und J. J. West:
Electrolyte alterations in acute myocardial ischemic injury.
Circulat. Res. 14: 260 (1964)
68. Jones, F. X.; W. R. Webb; S. D. Wax und R. R. Ecker:
Effects of hypothermia on transmembrane potentials.
Surg. Forum 20: 190 (1969)

69. Just, H.j.; H. P. Krayenbühl; W. Kübler; M. Rothlin und P. G. Spieckermann:
Stillstand, Überlebenszeit und Wiederbelebung des Herzens
Drug. Res. 20: 335 (1970)
70. Kamiyama, T. M.; W. R. Webb und R. R. Ecker:
Preservation of the anoxic heart with a metabolic inhibition and hypothermia.
Arch. Surg. Chicago 100: 596 (1970)
71. Kammermeier, H.:
Verhalten von Adenin-Nukleotiden und Kreatinphosphat im Herzmuskel bei funktioneller Erholung nach länger dauernder Asphyxie.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch. 30: 206 (1964)
72. Khairallah, P. A. und W. F. H. M. Mommaerts:
Nucleotide metabolism in cardiac activity:
I. Methods and initial observations.
Circulat. Res. 1: 8 (1953)
73. Kondo, Y.; F. Gradel und A. Kantrowitz:
Heart homotransplantation in puppies. Long survival without immunosuppressive therapy.
Circulation 31: (Suppl. 1) 181 (1965)
74. Kübler, W.:
Die Geschwindigkeit der anaeroben Glykolyse des Herzens in Abhängigkeit von Milchsäurekonzentrationen, ATP-Gehalt und Temperatur.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch. 30: 211 (1964)
75. Kübler, W.; N. Hähn; K. Hellberg; L. E. Orellano; C. J. Reide-meister und P. G. Spieckermann:
Beziehungen zwischen aerobem und anaerobem Energieumsatz des Herzens unter verschiedenen funktionellen Bedingungen.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch. 31: 86 (1965)

76. Kübler, W.; H. Bretschneider; D. Grebe; L. E. Orellano und P. G. Spieckermann:
Zur Frage der anaeroben Energiebereitstellung im Myokard.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 291: 10 (1966)
77. Kübler, W. und P. G. Spieckermann:
Regulations of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium.
J. molec. cell. Cardiol. 1: 351 (1970)
78. Kübler, W. und P. G. Spieckermann:
Die Wiederbelebenszeit des Herzens.
Dtsch. med. Wschr. 95: 1279 (1970)
79. Lamprecht, W.; G. Michal und S. Nägle:
Der Stoffwechsel des hypoxischen und anoxischen Herzmuskels
Klin. Wschr. 39: 358 (1961)
80. Largiader, F.; W. G. Manax; G. W. Lyons und R. C. Lillehei:
In vitro preservation of canine heart and lung.
Arch. Surg. 91: 801 (1965)
81. Lower, R. R.; R. C. Stofer und N. E. Shumway:
Homovital transplantation of the heart.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 41: 196 (1961)
82. Lower, R. R.; R. C. Stofer; E. J. Hurley; E. Dong; R. B. Cohn und N. E. Shumway:
Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours.
Amer. J. Surg. 104: 302 (1962)
83. Lowry, O. H.; D. E. Gilligan und A. B. Hastings:
Histochemical changes in myocardium of dogs following experimental temporary arterial occlusion.
Amer. J. Physiol. 136: 474 (1942)

84. Lundsgaard-Hansen, P.:
Chirurgie und Grundlagenforschung: der künstliche Herzstill-
stand.
Schweiz. med. Wschr. 96: 839 (1966)
85. Lyons, G. W. ; R. H. Dietzmann und R. C. Lillehei:
One mechanism of preservation with hypothermia and hyperbaric
oxigen.
Trans. amer. Soc. artif. intern Organs 12: 236 (1966)
86. Manax, W. G. ; I. H. Bloch und Z. Eyal:
Hypothermia and hyperbaria: Simple method for whole organ
preservation.
J. amer. med. Ass. 192: 755 (1965)
87. Manery, J. F.:
Water and electrolyte metabolism.
Physiol. Rev. 34: 334 (1954)
88. Mendler, N.:
Elektrolyt- und Metabolitveränderungen im Gehirn der Ratte nach
Kühlung auf $4 - 2^{\circ}\text{C}$ mit einer Herzlungenmaschine
Z. ges. exp. Med. 146: 206 (1968)
89. Mendler, N. ; H. J. Reulen und W. Brendel:
Cold swelling and energy metabolism in the hypothermic brain of
rats and dogs.
In: Hibernation-Hyopthermia, Perspectives and Challenges
Elsevier, Amsterdam - London - New York: 167 (1972)
90. Merguet, H. ; W. Isselhard und B. Löhr:
Stoffwechselveränderungen im menschlichen Herzen bei künstli-
chem Herzstillstand.
Thoraxchirurgie 11: 351 (1964)
91. Messmer, K. ; W. Brendel ; H. J. Reulen und K. J. Nordmann:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie:
III. Beziehungen zur biologischen Überlebenszeit bei künstlichem
Kreislauf.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 288: 240 (1966)

92. Moulder, P. V. ; L. Eichelberger; J. J. Rams und A. G. Greenburg:
Water, nitrogen, and electrolyte content of right and left ventricular walls and interventricular septum of normal canine hearts. *Circulat. Res.* 19: 662 (1966)
93. Nägle, S. ; Th. Hockerts und G. Bögelmann:
Untersuchungen zum Stoffwechsel des Herzmuskels bei Ischämie. *Klin. Wschr.* 41: 1020 (1963)
94. Nägle, S. ; Th. Hockerts und G. Bögelmann:
Die Beeinflussung des Kreatinphosphokinasegleichgewichts durch pH-Abfall im Herzmuskel unter ischämischen Bedingungen. *Klin. Wschr.* 42: 780 (1964)
95. Nägle, S. :
Die Bedeutung von Kreatinphosphat und Adenosinphosphat im Hinblick auf Energiebereitstellung, -transport und -verwertung im normalen und insuffizienten Herzmuskel. *Klin. Wschr.* 48: 332 (1970)
96. Noonan, T. R. ; W. O. Fenn und L. Haegle:
The distribution of injected radioactive potassium in rats. *Amer. J. Physiol.* 132: 474 (1941)
97. Offerijns, F. G. J. :
Organ preservation, past and future. *Vox Sang.* 20: 193 (1971)
98. Redo, S. F. :
An evaluation of various cardioplegic methods utilizing isolated perfused guinea pig hearts. *Surg. Gynec. Obstet.* 108: 211 (1959)
99. Regen, D. M. ; D. A. B. Young; W. W. Davis; J. Jack und C. R. Park:
Adjustment of glycolysis to energy utilization in the perfused rat heart. *J. Biol. Chem.* 239: 381 (1964)

100. Reichel, H.:
Physiologische Grundlagen des künstlichen Herzstillstandes.
Thoraxchirurgie 9: 45 (1961)
101. Reulen, H. J.; P. Aigner; W. Brendel und K. Messmer:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie:
I. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0°C und Wiedererwärmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 288: 197 (1966)
102. Reulen, H. J.:
Energetische Störungen des Kationentransports als Ursache des
intrazellulären Hirnödems
Med. Habil. Mainz (1967)
103. Richman, H. G. und Wyborny Leigh:
Adenine nucleotide degradation in the rabbit heart.
Amer. J. Physiol. 207: 1139 (1964)
104. Rossum, G. D. V. van:
The metabolic coupling of ion transport.
In: Hibernation-Hypothermia, Perspectives and Challenges
Elsevier, H.; Amsterdam - London - New York: 191 (1972)
105. Russell, R. A.; J. Craford und A. S. Harris:
Changes in myocardial composition after coronary artery ligation
Amer. J. Physiol. 200: 995 (1961)
106. Scheurer, J. und M. N. Berry:
Effect of alkalosis on glycolysis in the isolated rat heart.
Amer. J. Physiol. 213: 1143 (1967)
107. Schimert, G.; O. R. Hunt; M. Lillenstein und J. C. Brennau:
Sodium/potassium ratios in papillary muscle biopsies obtained
during mitral valve replacement.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 52: 126 (1966)
108. Sebening, F.; J. Trautschold und J. Hüller:
Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen am stillgelegten
menschlichen und tierischen Herzen.
Thoraxchirurgie 11: 205 (1963)

109. Sebening, F. :
Über klinische und experimentelle Untersuchungen des Myokard-
stoffwechsels während der operativen Korrektur von Herzfeh-
lern.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 317: 169 (1967)
110. Sebening, F. ; E. Gams; W. Klinner; H. Meisner; P. Schmidt-
Habelmann und E. Struck:
Zur Transplantation des Herzens
Langenbecks Arch. klin. Chir. 325: 731 (1969)
111. Shea, T. M. ; R. M. Watson; S. F. Piotrowski; G. Dermksian und
R. B. Case:
Anaerobic myocardial metabolism.
Amer. J. Physiol. 203: 463 (1962)
112. Siska, M. ; M. Fedelešová; V. Holec; A. Ziegelhöffer; G. Stadel-
mann; O. Djoultaian und J. Kühn:
Metabolic changes after electrically induced cardiac fibrillation
as a substitute for artificial asystole.
J. cardiovasc. Surg. Torino 10: 386 (1969)
113. Spieckermann, P. G. ; J. Brückner; B. Lohr und H. J. Bretschnei-
der:
Präischämische Belastungen und Wiederbelebungszeiten des Her-
zens.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 35: 358 (1969)
114. Spurr, G. B. und G. Barlow:
Influence of prolonged hypothermia and hyperthermia on myocardial
sodium, potassium, and chloride.
Circulat. Res. 7: 210 (1959)
115. Stadelmann, G. ; M. Fedelešová; A. Ziegelhöffer; K. Emmrich;
K. Ursinus und G. Weißbach:
Vergleichende Stoffwechselbeobachtungen beim hypothermen Herz-
stillstand und bei Reperfusion in vivo bei Hunden und am isolierten
Herzen bei hypothermer Lagerung mit der Wiederbelebung durch
Koronarperfusion.
Z. Kreisl. Forsch. 55: 1156 (1966)

116. Stadie, W. C. und N. Hangaard:
Oxygen poisoning; effect of high oxygen pressure upon enzymes:
succinic dehydrogenase and cytochrom oxidase.
J. biol. Chem. 161: 153 (1945)
117. Staib, J. und W. Judt:
Beitrag zur Elektrolytbestimmung im Gewebe.
Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb. 3: 379 (1968)
118. Staib, J. und M. Kretzschmar:
Messungen der Elektrolytkonzentrationen in verschiedenen Ge-
webearten der Ratte nach Verabreichung von K-Mg-Asparaginat
Drug. Res. 18: 342 (1968)
119. Stubbs, J. und W. F. Widdas:
Extravascular fluid losses in the perfused isolated rabbit heart.
J. Physiol. Lond. 148: 393 (1959)
120. Tamai, T. und S. Kagiyaama:
Studies of cat heart muscle during recovery after prolonged hypo-
thermia.
Circulat. Res. 22: 423 (1968)
121. Thorn, W. ; J. Heimann; B. Müldener; W. Isselhard und G. Ger-
cken:
Herzstoffwechsel in Abhängigkeit von Versuchsanordnung, Ge-
websgewinnung und onaxischer Belastung
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269: 214 (1959)
122. Urschel, H. C. und J. J. Greenberg:
Differential hypothermic cardioplegia.
Surg. Forum 10: 506 (1959)
123. Vick, R. L. ; C. F. Hazlewood und B. L. Nichols:
Distribution of potassium, sodium, and chloride in canine Purkinje
and ventricular tissues.
Circulat. Res. 27: 159 (1970)

124. Webb, W.R. und H.S. Howard:
Restoration of function of the refrigerated heart.
Surg. Forum 8: 302 (1958)
125. Webb, W.R.; W.L. Sugg und R.R. Ecker:
Heart preservation and transplantation.
Amer. J. Cardiol. 22: 820 (1968)
126. Webb, W.R.:
Cardiac preservation. Current methods.
Cryobiology 5: 423 (1969)
127. Webb, W.R.; F.X. Jones; S.D. Wax und R.R. Ecker:
Temperature effects on transmembrane potentials of rat ventricle.
Cryobiology 6: 235 (1969)
128. Weisser, H.:
Biochemische Untersuchungen am Energiestoffwechsel des Herzmuskels.
Med. Diss. München (1965)
129. Whittam, R. und R.E. Davies:
Active transport of water, sodium, potassium, and α -oxoglutarate by kidney-cortex slices.
Biochem. J. 55: 880 (1953)
130. Wilkins, W. und G.E. Cullen:
Electrolytes in human tissues III. A comparison of normal hearts with hearts showing congestive failure.
J. clin. Invest. 12: 1063 (1933)
131. Williamson, J.R.:
Glycolytic control mechanism II.
J. biol. Chem. 241: 5026 (1966)
132. Willis, J.S. und N.M. Li:
Cold resistance of Na-K-ATPase of renal cortex of the hamster, a hibernating mammal.
Amer. J. Physiol. 217: 321 (1969)

133. Willman, V.L. und H.B. Barner:
Anatomical and physiological considerations in cardiac preservations.
Cryobiology 5: 413 (1969)
134. Wollenberger, A.; E.-G. Krause und B.E. Wahler:
Über den tatsächlichen Orthophosphat- und N-Phosphorylkreatin-
gehalt des Säugetierherzens.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270: 413 (1960)
135. Wollenberger, A.; O. Ristau und G. Schoffa:
Eine einfache Technik der extrem schnellen Abkühlung größerer
Gewebsstücke.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270: 399 (1960)
136. Wollenberger, A. und E.G. Krause:
Metabolic control characteristics of the acutely ischemic myocard.
Amer. J. Cardiol. 22: 349 (1968)
137. Ziegelhöffner, A.:
Metabolic studies on heart preservation. The influence of some
exogenous substrates under hypothermic and hyperbaric condi-
tions.
J. Molec. Cell. Cardiol. 2 173 (1971)
138. Zumino, A.Z.P.; J.M. Parisii und E.R.P. DeCeretti:
Effect of ischemia and low-sodium medium on atrioventricular
conduction.
Amer. J. Physiol. 218 1489 (1970)

Herrn Professor Dr. F. Sebening danke ich für die Überlassung des
Themas. Ihm und Herrn Dr. N. Mender danke ich sehr für wertvolle
Ratschläge und Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit. Herrn Pro-
fessor Dr. W. Klinner danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplat-
zes.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich Frau Denkert und Fräulein Schülgen
für die große Hilfe bei der Durchführung der Gewebsanalysen.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Priebe und Herrn Wiesner für die Beschaf-
fung und die Versorgung der Versuchstiere.

G. LEBENSLAUF

3. 7. 1947	Geboren in Lohr/Main als Sohn des Juristen Dr. Alfred Theobald und seiner Ehefrau Annelies, geb. Steingaß.
1953 - 1957	Besuch der Volksschule in München
1957 - 1966	Besuch des Gymnasiums in München Reifezeugnis des Albert-Einstein-Gymnasiums München
1966 - 1969	Vorklinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1969 - 1972	Klinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1969	Beginn der Dissertationsarbeit im Labor für extrakorporale Zirkulation
1972	Ärztliche Prüfung
1974	Approbation
Mai 1974	Einberufung zur Bundeswehr

